



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume III

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



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume III

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

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Arte da capa

Débora Dummer Meira

Vinicius Eduardo Daleprane

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

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

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 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 Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 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
 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 Lívia 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. Maurílio 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 Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

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

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

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

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

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

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

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

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

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
B615	Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume III / Organizadores Matheus Correia Casotti, Luana Santos Louro, Gabriel Mendonça Santana, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023. Outros organizadores Thomas Erik Santos Louro Sumaya Scherrer Senna Caetano Vinicius Eduardo Daleprane Taissa dos Santos Uchiya Flávia de Paula Elizeu Fagundes de Carvalho Íuri Drumond Louro Débora Dummer Meira Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1986-0 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.860230512 1. Oncologia. 2. Câncer. 3. Bioinformática. I. Casotti, Matheus Correia (Organizador). II. Louro, Luana Santos (Organizadora). III. Santana, Gabriel Mendonça (Organizador). IV. Título. CDD 616.042
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

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

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

Caro leitor, este livro é um projeto desenvolvido como parte da disciplina de Genética Médica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), destinado a alunos do terceiro período da graduação em Medicina, tem como principal objetivo enfatizar a importância do uso de ferramentas de Bioinformática, tais como *ASK2ME*, o software *QCancer* e a plataforma *Invitae*. Este projeto visa aprofundar a compreensão dos estudantes sobre como essas ferramentas podem ser fundamentais na estimativa do risco de uma paciente suspeita portar mutações genéticas, um conhecimento de extrema relevância para a orientação de condutas profiláticas e terapêuticas, além de desempenharem um papel crucial no suporte psicossocial tanto para os geneticistas quanto para os pacientes.

No âmbito deste projeto, os alunos foram incentivados a aplicar o conhecimento adquirido em Oncogenética através da utilização das mencionadas ferramentas em casos clínicos fictícios. Esses casos clínicos forneceram situações práticas nas quais os estudantes puderam demonstrar como as ferramentas de bioinformática podem ser empregadas para avaliar o risco genético em pacientes com suspeita de mutações, além de propor estratégias de prevenção e tratamento com base em diretrizes internacionalmente reconhecidas, como as da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Ressalta-se que os resultados, discussão e conclusão dos casos foram desenvolvidos dentro da disciplina de Genética Médica pelos discentes e reflete a interpretação dos alunos acerca dos temas abordados.

Este projeto da disciplina de Genética médica na UFES representa um passo importante na formação de futuros médicos, destacando a relevância das ferramentas de bioinformática no campo da Oncogenética. Em resumo, será demonstrado de forma prática e eficaz como a integração da genética clínica com a bioinformática pode beneficiar tanto os profissionais de saúde quanto os pacientes, representando um avanço significativo na abordagem da Medicina personalizada e no cuidado centrado no paciente. O conhecimento adquirido aqui certamente contribuirá para a formação de médicos mais capacitados e conscientes da importância da genética em sua prática clínica futura.

O câncer de mama é uma neoplasia maligna que afeta a mama, com 97% dos casos sendo primários e 3% metastáticos de outros sítios. O diagnóstico envolve exames clínicos, de imagem e biópsias para determinar a susceptibilidade do tumor quanto aos receptores hormonais e de HER2. Genes como *BRCA1* e *BRCA2* estão associados ao câncer de mama, aumentando o risco em casos de mutações. No Brasil, o câncer de mama é a segunda neoplasia mais comum entre as mulheres, sendo a principal causa de óbitos por câncer. O câncer colorretal afeta o intestino grosso e é uma das neoplasias mais comuns no mundo, com diagnóstico baseado em biópsias colonoscópicas. A predisposição genética desempenha um papel importante, com o gene *STK11* associado à síndrome de Peutz-Jeghers.

A doença de Von Hippel-Lindau é uma condição genética dominante caracterizada por tumores e cistos em várias partes do corpo. O gene *VHL* está envolvido, e mutações nesse gene podem levar a manifestações benignas e malignas. A detecção precoce e o tratamento oportuno são essenciais, e o diagnóstico muitas vezes é apoiado pela identificação de mutações no gene *VHL*. O câncer gástrico é uma das neoplasias mais frequentes e causa muitas mortes em todo o mundo. A endoscopia digestiva alta é o exame de escolha para o diagnóstico. Fatores genéticos, como o câncer gástrico difuso hereditário, também desempenham um papel. A tumorigênese gástrica é um processo complexo envolvendo múltiplas etapas e alterações em diversos genes, como *c-ERBB2*, *c-MET*, *TP53*, e outros. Em resumo, esses cânceres são doenças complexas, sendo essencial o diagnóstico precoce e o tratamento adequado para melhorar o prognóstico dos pacientes. A Oncogenética desempenha um papel fundamental na identificação de mutações hereditárias e na tomada de decisões terapêuticas e profiláticas.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer 1. Diagnóstico 2. Mutações Genéticas 3. Oncogenética 4.

Breast cancer is a malignant neoplasm that affects the breast, with 97% of cases being primary and 3% metastatic from other sites. Diagnosis involves clinical examinations, imaging and biopsies to determine the tumor's susceptibility to hormone receptors and HER2. Genes such as *BRCA1* and *BRCA2* are associated with breast cancer, increasing the risk of mutations. In Brazil, breast cancer is the second most common neoplasm among women, being the main cause of cancer deaths. Colorectal cancer affects the large intestine and is one of the most common neoplasms in the world, with diagnosis based on colonoscopic biopsies. Genetic predisposition plays an important role, with the *STK11* gene associated with Peutz-Jeghers syndrome.

Von Hippel-Lindau disease is a dominant genetic condition characterized by tumors and cysts in various parts of the body. The *VHL* gene is involved, and mutations in this gene can lead to benign and malignant manifestations. Early detection and timely treatment are essential, and diagnosis is often supported by identification of mutations in the *VHL* gene. Gastric cancer is one of the most common neoplasms and causes many deaths worldwide. Upper digestive endoscopy is the test of choice for diagnosis. Genetic factors, such as hereditary diffuse gastric cancer, also play a role. Gastric tumorigenesis is a complex process involving multiple steps and changes in several genes, such as *c-ERBB2*, *c-MET*, *TP53*, and others. In summary, these cancers are complex diseases, and early diagnosis and appropriate treatment are essential to improve patients' prognosis. Oncogenetics plays a fundamental role in identifying hereditary mutations and making therapeutic and prophylactic decisions.

KEYWORDS: Cancer 1. Diagnosis 2. Genetic Mutations 3. Oncogenetics 4.

CAPÍTULO 1 1**CÂNCER DE MAMA: UMA ANÁLISE DO HISTÓRICO FAMILIAR, VARIAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS E TRATAMENTO**

Bárbara Elisiário Oliveira
 Baby John Louis
 Sophia Bridi Zamprognio
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305121>

CAPÍTULO 2 14**EXPLORANDO A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA O CÂNCER DE MAMA: RELATO DE CASO E APLICABILIDADE DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO**

Ana Carolina Covre Coan
 Ana Catarina Amaral Leal
 Ana Carolina Avancini Guimarães
 Sávio Cesar Rodrigues Pestana
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Íuri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305122>

CAPÍTULO 324**CÂNCER DE OVÁRIO: A IMPORTÂNCIA DO TESTE GENÉTICO E DO DIAGNÓSTICO PRECOCE**

Caio Backer Bonadiman Marinato
 Guilherme Valiate Picoli
 Matheus Leite Hubner
 Murillo Sant'Anna De Moura
 Taissa dos Santos Uchiya
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Íuri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305123>

CAPÍTULO 440**ANÁLISE DO RISCO DE CÂNCER COLORRETAL A PARTIR DA SUSPEITA DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS**

Bruno Bossenele Simões
 Letícia Leoncio Araújo
 Ana Clara Gusmão Trindade Fonseca
 Lorrane Santos Crulhe
 Sumaya Scherrer Senna Caetano
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Íuri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305124>

CAPÍTULO 555**CÂNCER DE COLORRETAL: UMA ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE UM RELATO DE CASO**

Ana Carolina Rodrigues Reisen
 Ester dos Santos Garcindo
 Maria Luísa Rodrigues Oliveira Roque
 Sumaya Scherrer Senna Caetano
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305125>

CAPÍTULO 670**SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU: RELATO DE CASO**

João Victor de Azevedo Dutra
 Letícia Carvalho Corrêa
 Guilherme Agrizzi Altoé
 Isa de Oliveira Rocha
 Vinicius Eduardo Daleprane
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305126>

CAPÍTULO 782**RELATO DE CASO DE PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO**

Alice Moreira de Paula
 Dante Sala Carpes
 Mayana Sandre Pellegrino
 Yasmin Alves Jabour
 Vinicius Eduardo Daleprane
 Matheus Correia Casotti
 Débora Dummer Meira
 Lúri Drumond Louro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8602305127>

SOBRE OS AUTORES94**SOBRE OS ORGANIZADORES97**

CÂNCER DE MAMA: UMA ANÁLISE DO HISTÓRICO FAMILIAR, VARIAÇÕES GENÉTICAS ENVOLVIDAS E TRATAMENTO

Data de aceite: 01/11/2023

Bárbara Elisiário Oliveira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Baby John Louis

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sophia Bridi Zamprogno

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil
Iúri Drumond Louro
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Espírito Santo, Brasil

questão, mediante uso de ferramentas online. **RELATO DE CASO:** Paciente do sexo feminino, branca, de 52 anos, relata histórico familiar de câncer de mama e obteve classificação BI RADS III em mamografia. **RESULTADOS:** Os softwares utilizados forneceram resultados que apontam para um risco aumentado de 50% para o desenvolvimento de câncer de mama na paciente. **DISCUSSÃO:** Considerando o quadro clínico e histórico familiar da paciente, faz-se necessário o aconselhamento familiar para que seja discutida a possibilidade do teste genético e a medida profilática que mais se adeque a sua condição. **CONCLUSÃO:** Diante dos dados analisados, é imprescindível a realização do teste genético, que caso ateste mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, deve preceder a mastectomia profilática.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de mama 1. Histórico familiar 2. Fatores de risco 3. Oncogenética 4.

RESUMO: INTRODUÇÃO: O presente estudo visa analisar resultados de cálculos de valores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama na paciente em

BREAST CANCER: AN ANALYSIS OF THE PATIENT'S FAMILY HISTORY, GENETIC VARIANTS AND TREATMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: This study aims to analyze the results of calculations of risk values for the development of breast cancer in the patient in question, using online tools.

CASE REPORT: A 52-year-old Caucasian female patient has a family history of breast cancer and obtained a BI RADS III classification in mammography. **RESULTS:** The software used provided results that point to a 50% increased risk of developing breast cancer in the patient.

DISCUSSION: Considering the patient's clinical condition and family history, family counseling is necessary to discuss the possibility of genetic testing and the prophylactic measure that best suits her condition. **CONCLUSION:** In view of the analyzed data, it is essential to carry out a genetic test, which, if it confirms mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, must precede prophylactic mastectomy.

KEYWORDS: Breast cancer 1. Family history 2. Risk factors 3. Oncogenetics 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é caracterizado pelo crescimento de células cancerígenas na mama, sendo 97% casos primários e 3% são metastáticos de outros sítios.³ O diagnóstico da doença pode ser determinado pela clínica do paciente, associada a exames de imagem, como ressonância magnética, e confirmado por biópsias e técnicas de imunohistoquímica, revelando a susceptibilidade do tumor quanto os receptores hormonais e de HER2, tipicamente. O câncer de mama é uma neoplasia maligna, podendo ser invasiva e mais agressiva do que outras lesões mamárias, como os cistos (normalmente com margens bem definidas) ou fibroadenomas (tumor benigno).¹

Os genes associados ao câncer em questão são principalmente: *BRCA1* e *BRCA2*. A presença de mutações nesses genes aumentam o risco do desenvolvimento de câncer de mama para 70%. Contudo, mutações em outros genes, como *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1* e *TP53*, também podem elevar as chances de desenvolvimento do câncer de mama.²

É de suma importância discussões acerca do câncer de mama, já que a doença está em segundo lugar entre as neoplasias malignas que mais acometem mulheres no Brasil, sendo apenas menos prevalente que o câncer de pele não melanoma. Além disso, quando se trata da mortalidade, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) aponta as neoplasias mamárias como líderes dos óbitos por câncer, no país.³

No quesito das medidas de combate, a detecção precoce é imprescindível para potencializar a efetividade do tratamento e atenuar a mortalidade da doença. Nesse sentido, a educação e a instrução da mulher quanto às técnicas de palpação mamária e ao reconhecimento de sinais e sintomas cancerígenos, para a realização adequada do "autoexame das mamas", associadas à capacitação da equipe multiprofissional, compõem o cerne para o diagnóstico precoce. Outra forma de detecção antecipada é

o rastreamento, o qual corresponde à implementação de exames, como a mamografia, em uma população de risco, mas, sem sinais e sintomas sugestivos, a fim de identificar características que apontem para doença e encaminhar as mulheres com resultados anormais para investigação diagnóstica.⁵

Ademais, é necessário ressaltar o papel imprescindível e crescente da oncogenética nos casos relacionados à hereditariedade das mutações em *BRCA1* e *BRCA2*. Nesse contexto, essa ciência estuda o risco de desenvolvimento de câncer em indivíduos como a paciente do relato, que possui histórico familiar e clínico positivos para suspeita de neoplasias, objetivando o diagnóstico precoce e a tomada de medidas de modo individualizado para melhor prognóstico. Por fim, ainda é relevante pontuar que a mastectomia e ooforectomia profilática são medidas recomendadas em casos de detecção da mutação dos genes supracitados, tópicos abordados ao longo do capítulo.^{3,4}

RELATO DE CASO

A.M, mulher, 52 anos, branca, medindo 1,76 metros e pesando 90 kg. Paciente relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 21 anos, por parto normal. Relata menopausa aos 47 anos, com amenorreia desde então. Relata tabagismo, com início aos 37 anos, carga tabágica de 10 maços-ano. Relata uso de terapia de reposição hormonal combinada desde os 48 anos. Realizou mamografia há 4 meses, observando-se mamas muito densas, com contornos normais. Classificação BI RADS III. Paciente relata que sua mãe, 72 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido a variante *BRCA1*. Avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. Filha, 31 anos, apresenta nódulos na mama direita, classificados como BI RADS II.

RESULTADOS

Com o objetivo de calcular o risco de desenvolvimento do câncer de mama na paciente em questão, foram utilizadas ferramentas e softwares de oncogenética que geraram tais resultados a partir de dados do seu histórico familiar e da sua história patológica pregressa. Nesse contexto, foram elaborados uma análise do heredograma da paciente (Figura 1), um gráfico comparativo de riscos da paciente e da população em geral (Figura 2), um gráfico em barras que demonstra o risco de desenvolvimento de câncer para uma mulher de 52 anos com variante *BRCA* (Figuras 3 e 4) e, por fim, o cálculo do risco percentual de desenvolvimento de câncer de mama através de um gráfico de setores (Figuras 5 e 6).¹²⁻¹⁴

O heredograma (Figura 1) denota diagnósticos positivos para câncer de mama nas duas gerações pregressas da paciente, já que sua mãe e sua avó materna obtiveram diagnóstico da doença. No caso de sua mãe, foi denotada alteração em *BRCA1*. A paciente do estudo, A.M, possui massas mamárias classificadas como BI RADS III, ou seja, são achados benignos que demandam acompanhamento, porém, não caracterizam a doença em questão.¹¹

HEREDOGRAMA DA PACIENTE EM ESTUDO

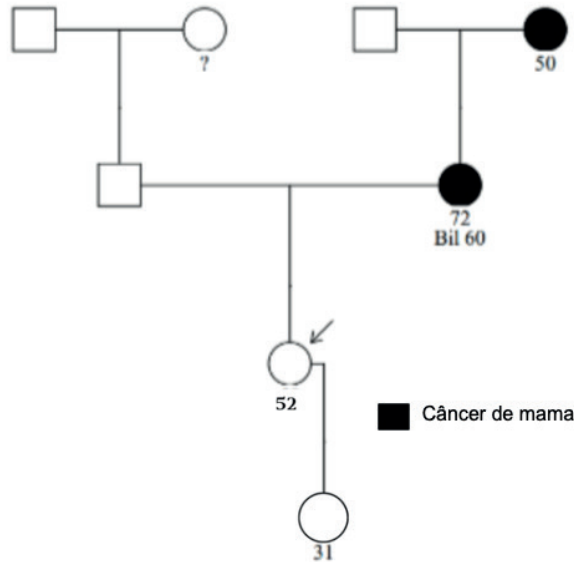


Figura 1: Heredograma da paciente. Heredograma evidenciando mulheres da família com diagnóstico positivo para câncer de mama, indicadas pela cor preta.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.¹³

GRÁFICO COMPARATIVO

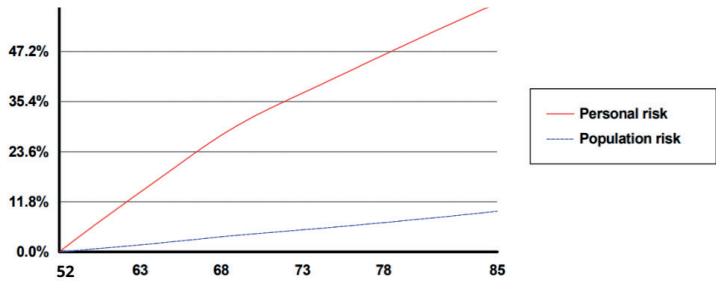


Figura 2. A linha vermelha representa o aumento do risco da paciente do estudo desenvolver câncer de mama, de acordo com sua idade. É possível observar que o risco da paciente pode aumentar até cerca de 50% com o avanço da idade. A linha azul representa o risco da população geral, cuja porcentagem de risco máxima não ultrapassa 12%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.¹³

O gráfico abaixo (Figura 3) fornece as estimativas de câncer da paciente considerando sua idade, 52 anos, e supondo alteração em *BRCA1*, uma vez que A.M não realizou teste genético para comprovar ser portadora da mutação. Baseando-se nessas informações, foi constatado o risco em cerca de 50% para câncer de mama, risco superior a 60% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.¹²

GRÁFICOS DE RISCO DE CÂNCER PARA A ALTERAÇÃO GÊNICA E FAIXA ETÁRIA DA PACIENTE

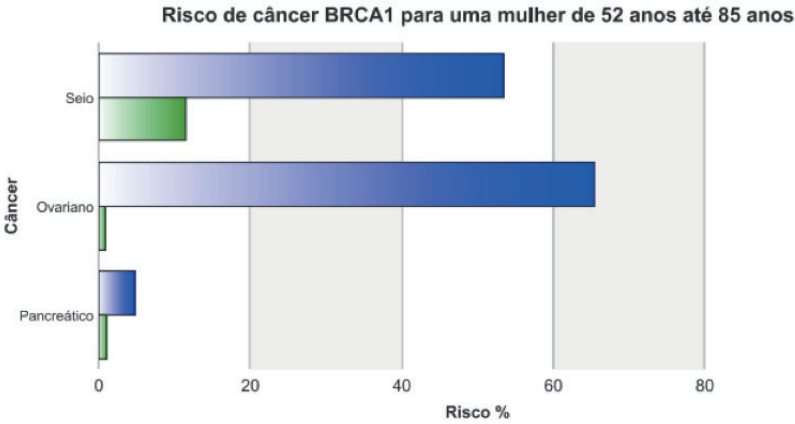


Figura 3. Gráfico demonstrando o risco de câncer para uma mulher de 52 anos com uma variante em *BRCA1*. As barras em azul referem-se, respectivamente, de cima para baixo, ao risco da paciente de desenvolver os cânceres de mama, ovário e pâncreas entre sua idade atual (52 anos) e 85 anos. De acordo com os dados do gráfico, a paciente possui 50% de risco para câncer de mama, risco superior a 60% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.

Fonte: ASK2ME.¹²

Já o gráfico seguinte (Figura 4) *fornece* as estimativas de desenvolvimento de câncer na paciente, considerando sua idade, 52 anos, e supondo alteração em *BRCA2*, uma vez que A.M não realizou teste genético para comprovar ser portadora da mutação. Baseando-se nessas informações, foi constatado o risco em cerca de 50% para câncer de mama, risco de cerca de 35% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.¹²

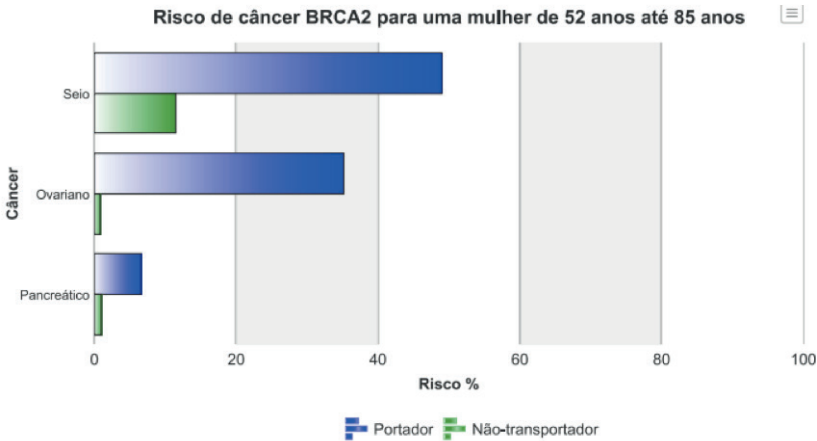


Figura 4. Gráfico do risco de câncer para uma mulher de 52 anos com uma variante em *BRCA2*. As barras em azul referem-se, respectivamente, de cima para baixo, ao risco da paciente desenvolver os cânceres de mama, ovário e pâncreas entre sua idade atual (52 anos) e 85 anos. De acordo com os dados do gráfico, a paciente possui 50% de risco para câncer de mama, risco aproximado de 35% para câncer de ovário e inferior a 10% para câncer pancreático.

Fonte: ASK2ME.¹²

CÁLCULO DO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Para confirmar o potencial risco elevado de desenvolvimento do câncer de mama na paciente, a imagem abaixo (Figura 5) representa graficamente suas chances de desenvolvê-lo nos próximos 5 anos (1,8%), levando em consideração mulheres da mesma idade e etnia. Nesse sentido, foi calculado um risco 0,4% maior na paciente, em comparação à média desse grupo.¹⁴

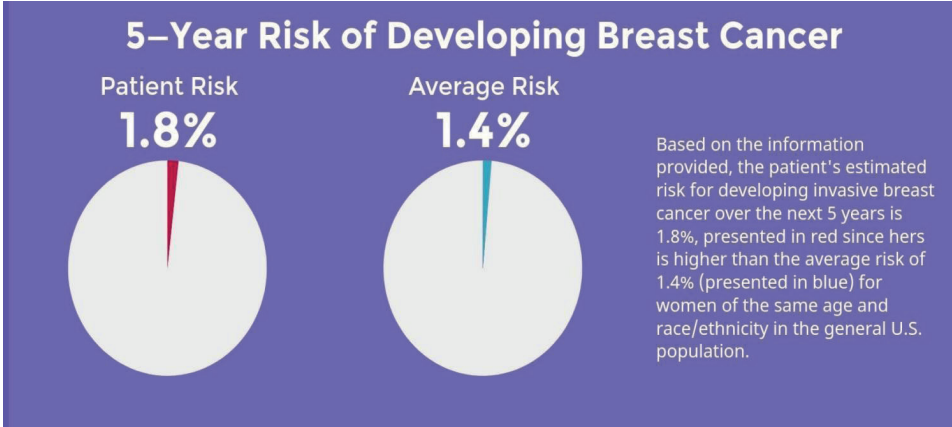


Figura 5: Gráficos indicando o risco da paciente desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos. O risco da paciente (1,8%) é maior que o risco médio (1,4%) quanto ao desenvolvimento dessa doença nos 5 anos seguintes. O risco médio considera mulheres com a mesma idade e da mesma etnia da paciente.

Fonte: NIH-National Cancer Institute.¹⁴

Por fim, o gráfico da *Figura 6* é resultado do cálculo da ferramenta do National Cancer Institute para o risco da paciente desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida. Pode-se constatar que seu risco, assim como no cálculo anterior, está acima da média.¹⁴

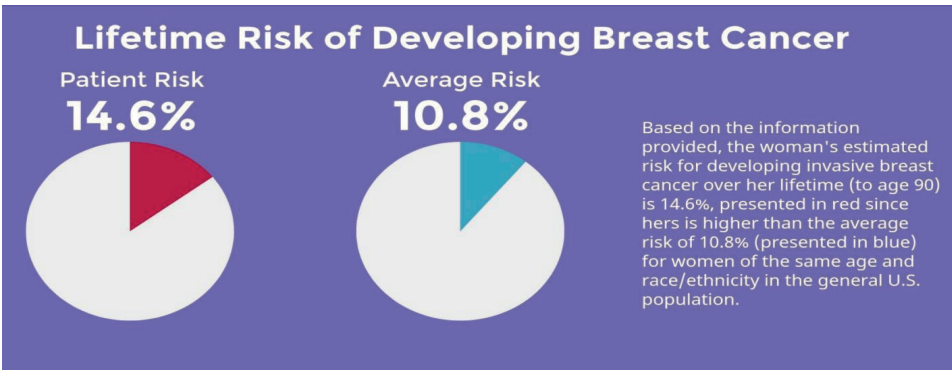


Figura 6: Risco da paciente de desenvolver câncer de mama ao longo da vida (até os 90 anos de idade). O risco da paciente (14,6%) é superior ao risco médio (10,8%) quanto ao desenvolvimento da doença até os 90 anos de idade. O risco médio leva em conta mulheres da mesma idade e etnia da paciente.

Fonte: NIH-National Cancer Institute.¹⁴

DISCUSSÃO

De acordo com o UNIFESO 2020, o câncer de mama é causado por alterações genéticas que estão diretamente relacionadas à biologia celular e podem ser estimuladas por fatores ambientais, como tabagismo, uso de hormônios (TRH – termo para terapia de reposição hormonal de longo prazo), obesidade e etilismo. É mais comum em mulheres que começam a menstruar cedo e entram na menopausa tardiamente, sendo uma doença causada pela proliferação desordenada de células anormais da mama. Existem diferentes tipos de câncer de mama: alguns têm crescimento rápido, enquanto outros são mais insidiosos. Na maioria dos casos, com tratamento adequado e oportuno, o diagnóstico precoce oferece bom prognóstico e permite melhores resultados curativos.⁷⁻¹⁰

As opções de tratamento para o câncer de mama são variadas e dependem do tipo e estágio da doença. Estes incluem: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapia alvo. Na maioria das pacientes, o tumor é removido cirurgicamente. Porém, dependendo do tipo de câncer e do estágio da doença, outras formas de tratamento também são necessárias. O regime de tratamento de cada paciente depende de muitos fatores, incluindo saúde geral, estágio, subtipo da doença e preferência pessoal. É importante que todas as opções de tratamento sejam debatidas nas consultas médicas, assim como os possíveis efeitos adversos, para que a conduta a ser seguida atenda às necessidades da paciente e facilite a adesão. Ainda, segundo a OMS, atividade física regular, ingestão de alimentos frescos e nutritivos, abstinência de tabagismo e do abuso de álcool são essenciais para reduzir o risco de câncer de mama. Assim, para além do manejo medicamentoso, mudanças de estilo de vida devem ser adotadas na prevenção e no tratamento de neoplasias.⁷⁻¹⁰

O câncer é uma doença genética que se desenvolve a partir de um acúmulo de mutações em múltiplos genes que normalmente regulam o crescimento, a manutenção e a sobrevivência celular. Nesse sentido, o câncer de mama é a segunda causa mais comum de morte por doença neoplásica em mulheres. O risco individual de desenvolvimento da doença aumenta proporcionalmente quando o paciente apresenta familiares afetados com câncer de mama em idade precoce de início, devido a fatores genéticos hereditários.⁸

Mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são associadas a uma grande parcela dos casos de câncer de mama hereditário, de modo que são responsáveis pela Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários. Além disso, mutações nesses genes estão relacionados à incidência de câncer precoce, já que correspondem aos casos de famílias com alto risco. Entre os casos de câncer de mama familiar, mutações germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por 25% dos diagnósticos.⁶

O teste genético é importante para identificar a variante nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e tomar as medidas profiláticas necessárias precocemente. No caso da paciente, o teste seria vantajoso, devido à presença de familiares afetados: ela relata que sua mãe, 72

anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido à variante *BRCA1*, enquanto sua avó materna, já falecida, foi diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. De acordo com a resolução Normativa nº 465/2021 o item 110.26.3 - Painel de Genes para Câncer de Mama e/ou Ovário, da ANS, cobertura é obrigatória quando o caso apresenta: mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama quando preencherem critérios para pelo menos 2 das seguintes síndromes: Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Câncer Gástrico Difuso Hereditário e/ou Síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁵ Tomando como base esse critério, a paciente do caso em questão se enquadra nessa descrição, haja vista que a apresentação do seu quadro clínico e o relato do histórico familiar sugerem suspeita de câncer de mama, câncer de mama e ovário hereditário e síndrome de Li-Fraumeni, cada qual com seus próprios critérios para realização de teste genético.⁷⁻⁹

No que tange aos critérios para o teste genético para câncer de mama e ovário hereditário, devemos considerar o posto pelos apontamentos da ANS, diagnóstico de câncer de mama em idade menor ou igual a 50 anos, com um ou mais familiares de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e ovário. Sendo esses critérios atendidos em função do diagnóstico da paciente e das circunstâncias do diagnóstico de sua mãe, de 72 anos, e de sua avó materna aos 50 anos. Ademais, no que concerne à síndrome de Li-Fraumeni, o apresentado pelos apontamentos da ANS é que há cobertura obrigatória para pacientes com diagnóstico atual ou prévio de tumor característico da Síndrome de Li-Fraumeni (Sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de Sistema Nervoso Central, câncer de mama, carcinoma adrenocortical, leucemia, adenocarcinoma de pulmão) antes dos 46 anos quando preenchido um dos seguintes critérios: um familiar de 1º ou 2º grau com câncer antes dos 56 anos, um familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni. Nesse caso, a paciente A.M segue os requisitos porque sua mãe, 72 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 60 anos, devido à variante *BRCA1*. Sua avó materna, já falecida, diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos. (familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni), cumprindo o requisito de um familiar de 1º ou 2º e 3º graus apresentar câncer antes dos 56 anos e de familiar de 1º ou 2º graus com múltiplos tumores primários característicos da Síndrome de Li-Fraumeni.⁷⁻⁹

Pessoas em dúvida sobre a possibilidade de ter uma variante mutada no gene *BRCA1* ou *BRCA2* devem discutir suas preocupações com seu médico em um aconselhamento genético. Os testes estão disponíveis para verificar se alguém herdou uma variante mutagênica em *BRCA1* e *BRCA2*. No entanto, o teste não é atualmente recomendado para o público em geral. Em vez disso, grupos de especialistas recomendam que os testes sejam focados naqueles que têm maior probabilidade de serem portadores de uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2*, como aqueles que têm histórico familiar de certos tipos de câncer. O teste pode ser apropriado tanto para pessoas sem câncer

quanto para pessoas que foram diagnosticadas com câncer. Em casos de mutação em um desses genes, a assistência médica pode se preparar para possíveis diagnósticos e prognósticos associados ao carcinoma invasivo de maneira precoce. E, em caso de já haver um diagnóstico de câncer, as informações sobre sua mutação podem ser importantes para selecionar o tratamento.⁸

Antes de fazer o teste, o paciente geralmente passa por uma avaliação de risco, na qual ele participa de um aconselhamento genético para revisar fatores como parentes que tiveram câncer, quais tipos de câncer tiveram e com que idade estavam diagnosticados. Se esta avaliação sugerir que alguém tem um risco aumentado de ser portador de uma variante mutada dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, o aconselhamento genético discute os benefícios e danos do teste e indica o teste genético apropriado, caso o paciente decida realizá-lo. Algumas pessoas podem optar por fazer testes genéticos por meio de testes diretos ao consumidor (DTC). O aconselhamento genético também é recomendado para essas pessoas, para ajudá-las a entender os resultados e garantir que o teste mais adequado seja feito. Ainda, deve ser informado aos pacientes que os testes DTC podem não ser abrangentes, pois alguns não abarcam todas as mutações possíveis para os dois genes. Portanto, receber um resultado negativo com um teste de DTC não necessariamente corresponde à inexistência de quaisquer variantes mutagênicas em *BRCA1* ou *BRCA2*.⁸

Os benefícios da triagem de homens portadores de variantes mutadas em *BRCA1* ou *BRCA2* para câncer de mama e outros não são conhecidos. Alguns grupos de especialistas recomendam que esses homens se submetam a exames clínicos anuais regulares das mamas a partir dos 35 anos. As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam que homens com variantes germinativas mutadas em *BRCA1* ou *BRCA2* considerem ter uma discussão com seu médico sobre o teste de antígeno específico da próstata (PSA) para rastreamento de câncer de próstata a partir dos 40 anos. Alguns especialistas recomendam o uso de ultrassom ou ressonância magnética/colangiopancreatografia retrógrada magnética para rastrear câncer de pâncreas em pessoas que são portadoras de uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2* e que têm um parente próximo com câncer de pâncreas. No entanto, ainda não está claro se o rastreamento e a detecção precoce do câncer de pâncreas reduzem o risco geral de morte por essa neoplasia.^{4,5}

Várias opções de prevenção estão disponíveis para reduzir o risco de câncer em indivíduos que herdaram uma variante mutada de *BRCA1* ou *BRCA2*. Isso inclui triagem aprimorada, cirurgia de redução de risco, também chamada de cirurgia profilática, e quimioprevenção. Algumas mulheres com teste positivo para variantes mutadas de *BRCA1* e *BRCA2* podem optar por iniciar o rastreamento de câncer de mama em idades mais jovens, com maior frequência, ou com ressonância magnética, além da mamografia. Contudo, é importante ressaltar que todas essas abordagens de triagem têm benefícios potenciais, bem como possíveis danos. Nessa conjuntura, quanto ao rastreio utilizando exames de

imagem, a ressonância magnética tem mais probabilidade do que a mamografia de gerar resultados falso-positivos, que é o exame padrão. Dessa forma, tais abordagens devem ser avaliadas cuidadosamente, especialmente quando estudos recentes têm demonstrado que mulheres com variantes mutagênicas do *BRCA* podem ser particularmente mais sensíveis aos efeitos prejudiciais de exames que envolvem radiação, como a mamografia, visto que esse grupo já apresenta um defeito no reparo do DNA.^{4,5}

Quanto à cirurgia profilática, essa envolve a remoção da maior quantidade possível de tecido “em risco”, como no caso de mulheres que optam pela mastectomia bilateral, na qual há a exérese de ambas as mamas, a fim de reduzir a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias na região. Outro procedimento comum é a salpingo-ooforectomia bilateral com redução de risco, a fim de reduzir o risco de câncer de ovário - como esse câncer geralmente se origina nas tubas uterinas, é essencial a retirada dessas em conjunto. Nesse contexto, a remoção dos ovários também pode reduzir o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, eliminando uma fonte de hormônios que podem alimentar o crescimento de alguns tipos de neoplasias moduladas pelo estrogênio. Essas cirurgias são irreversíveis e cada uma apresenta possíveis complicações ou danos, como hemorragias e riscos de infecção, ansiedade e preocupações com a imagem corporal. Ainda, não é garantido que tais cirurgias eliminem o risco do desenvolvimento de câncer, visto que nem todos os tecidos em risco podem ser removidos por esses procedimentos. Logo, eles têm caráter redutor de risco, não preventivo, propriamente dito. Nas últimas décadas, diversos estudos envolvendo mulheres submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral demonstraram uma redução de quase 80% no risco de morrer de câncer de ovário, obtendo resultados semelhantes (-56%) quanto ao câncer de mama. A redução no risco de câncer de mama e ovário devido à remoção dos ovários e tubas uterinas parece ser semelhante para portadores de variantes de *BRCA1* e *BRCA2*.⁶

Nas abordagens preventivas, destaca-se a quimioprevenção, que é o uso de medicamentos para reduzir o risco de câncer. Dois medicamentos quimiopreventivos, tamoxifeno (Nolvadex) e raloxifeno (Evista) foram aprovados para reduzir o risco de câncer de mama em mulheres com risco aumentado, porém, o papel desses medicamentos em mulheres com *BRCA1* mutado ou variantes de *BRCA2* ainda não está claro. No entanto, esses medicamentos podem ser uma opção para mulheres que optam por não fazerem ou não podem se submeter à cirurgia. Os danos potenciais dessas drogas incluem sintomas da menopausa, coágulos sanguíneos, acidente vascular cerebral, aumento do risco de câncer de endométrio (tamoxifeno) e reações alérgicas (raloxifeno). Tanto as mulheres na população em geral, quanto aquelas com variantes mutadas de *BRCA1* ou *BRCA2*, que já usaram contraceptivos orais ou pílulas anticoncepcionais, têm um risco cerca de 50% menor de câncer de ovário do que as mulheres que nunca usaram tais medicações.⁶⁻⁸

Ao ser constatado no teste genético a presença de uma variante mutagênica de *BRCA1* ou *BRCA2* no tumor, deve-se considerar a possibilidade de realização de um teste

genético de linhagem germinativa (sangue) para determinar se a variante foi herdada. Saber se a variante foi herdada é importante para que o indivíduo entenda seus riscos de desenvolver câncer no futuro, assim como tal informação é fundamental para motivar a investigação de tais mutações em outros membros da família, dado o potencial risco hereditário dessa variante prejudicial.⁸

CONCLUSÃO

Pelo heredograma da paciente, observa-se a existência de parentes de 1º grau (sua mãe, com variante *BRCA1*) e 2º grau (sua avó) que obtiveram diagnósticos positivos para câncer de mama. Nesse sentido, seu histórico familiar, aliado ao seu quadro clínico, levanta suspeitas para câncer de mama e ovário hereditário e síndrome de Li-Fraumeni. Tais dados são fundamentais para enquadrar a paciente para realização de testes genéticos, na investigação de variantes patogênicas correlacionadas a maior risco de desenvolvimento de câncer. De acordo com os critérios da ANS, a paciente é elegível para os testes relacionados a câncer de mama e ovário com cobertura obrigatória, dado histórico familiar e quadro clínico.

Utilizando ferramentas de predição de risco de desenvolvimento de mama, foram apresentados gráficos que ilustram o risco aumentado da paciente desenvolver a doença, em comparação à média populacional. Nesse contexto, o risco aumenta consideravelmente, com o passar do tempo, chegando a ser cerca de 50% maior do que o risco atual. Dessa forma, diante dessa possibilidade, foi calculado o risco de desenvolvimento de diversos cânceres, considerando o cenário da paciente ser portadora das variantes *BRCA1/2*. Assim, estima-se que um risco aumentado, de cerca de 40%, caso a paciente seja portadora da mutação *BRCA1*, sendo maior caso ela seja portadora da variante *BRCA2*, chegando a 45%. Para corroborar os cálculos, foi estimado o risco de desenvolvimento de câncer nos próximos 5 anos e ao longo da vida, sendo tais valores maiores do que a média, quando comparado com mulheres de mesma etnia e faixa etária da paciente

Todos os dados obtidos, seja por meio da apresentação clínica da paciente, ou seja, por meio do histórico familiar, reforçam a importância de M.A. passar por um aconselhamento genético para que ela esteja ciente de sua condição e de suas opções. O teste genético pode ajudar a elucidar a profilaxia que mais se adequa a paciente, considerando seus fatores de risco. Nessa conjuntura, intervenções profiláticas, como as cirúrgicas, devem ser ponderadas com cuidado, sendo que, no caso da paciente do relato, a mais adequada seria a mastectomia bilateral, já que a salpingo-ooforectomia bilateral implicaria na eliminação da liberação de hormônios sexuais (estrogênio e progesterona). Diante do exposto, visando um tratamento personalizado, deve-se evitar desconfortos desnecessários à mulher, como sintomas de menopausa mais intensos - caso necessária tal intervenção, deve-se avaliar a possibilidade da realização de terapia de reposição hormonal.

Por fim, quanto às abordagens preventivas não cirúrgicas, destaca-se a quimioprevenção. Porém, diante do caso da paciente, suspeito de cursar com síndromes genéticas, como Li-Fraumeni, tal intervenção não é a mais indicada, visto que há risco de desenvolvimento de outros tipos de câncer, além do de mama, induzido pela medicação.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

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

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Câncer de mama [Internet]. São Paulo: Drª Angela Flávia Logullo Waitzberg; 2016. Dados; [revised 2016 Jul 19; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?gclid=EAlaIqobChMltbqY3vuAgAMV0kFIAB0luAzBEAMYASAAEgK7RPD_BwE
2. CÂNCER DE MAMA: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA [Revisão bibliográfica]. Santa Catarina: Universidade do Planalto Catarinense; 2019. 13 s. 6º ano de medicina.
3. Conceito e Magnitude: O câncer de mama é caracterizado pelo crescimento de células cancerígenas [Internet]. [place unknown]; 2022. Conceito; [revised 2022 Sep 26; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>
4. Câncer de mama [Internet]. Karmanos Cancer Center: Lydia Choi, MD; 2022. Fatores de risco para câncer; [revised 2022 Jan 19; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/doen%C3%A7as-mam%C3%A1rias/c%C3%A2ncer-de-mama>
5. Detecção precoce: Aborda as estratégias para a detecção precoce do câncer de mama: diagnóstico precoce e rastreamento [Internet]. [place unknown]; 2022. Conceito: Diagnóstico Precoce; [revised 2022 Sep 26; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/deteccao-precoce#:~:text=No%20Brasil%2C%20conforme%20as%20Diretrizes,mortalidade%20por%20c%C3%A2ncer%20de%20mama.>
6. Oncogenética e câncer de mama: rastreamento genético pode salvar vidas [Internet]. [place unknown]; Dr. José Claudio Casali da Rocha; 2021. Câncer de mama é hereditário?; [revised 2021 Oct 25; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/oncogenetica-e-cancer-de-mama-rastreamento-genetico-pode-salvar-vidas>
7. BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing [Internet]. [place unknown]; 2020. What are BRCA1 and BRCA2?; [revised 2020 Nov 11; cited 2023 Jun 30]; [1/1]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-other-cancers-are-linked-to-harmful-variants-in-brca1-and-brca2>

8. Overview of breast cancer. Journal of the American Academy of Physician Assistants [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 30];1(1):13-17. DOI 10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d. Available from: https://journals.lww.com/jaapa/Fulltext/2019/10000/Overview_of_breast_cancer.3.aspx
9. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):439–448.
10. “American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics”. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics, <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>. Acessado 8 de setembro de 2023.
11. O que significa BI-RADS ® 3? [Internet]. [place unknown]: Dr. Flávio Spinola Castro; 2020. Classificações BI-RADS ®; [cited 2023 Jul 29]; [1/1]. Available from: <https://www.cancerdemamabrazil.com.br/o-que-significa-bi-rads-3/#:~:text=Em%20resumo%20as%20les%C3%B5es%20classificadas,que%20possam%20mudar%20estas%20orienta%C3%A7%C3%B5es>.
12. ASK2ME: Risk Calculator [Internet]. [place unknown]; 2017 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
13. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em julho de 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
14. “National Institutes of Health (NIH)”. National Institutes of Health (NIH), <https://www.nih.gov/>. Acessado 8 de setembro de 2023.
15. Rol de procedimentos e eventos em saúde : diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar [bibliography]. 2021th ed. [place unknown]: Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2021. 184 p.
16. Reposição hormonal para pacientes oncológicos [Internet]. [place unknown]: Alessandra Clarizia; 2022. a reposição hormonal é indicada?; [cited 2023 Sep 7]; Available from: <https://mamamiga.com.br/reposicao-hormonal-para-pacientes-oncologicos/#:~:text=E%20quando%20a%20mulher%20j%C3%A1,ser%20indicada%20para%20essas%20pacientes>.

EXPLORANDO A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA O CÂNCER DE MAMA: RELATO DE CASO E APLICABILIDADE DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Carolina Covre Coan

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Ana Catarina Amaral Leal

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Ana Carolina Avancini Guimarães

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Sávio Cesar Rodrigues Pestana

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é o mais frequente em mulheres no mundo, caracterizando-se por rápido e agressivo desenvolvimento. **RELATO DE CASO:** Mulher, 51 anos, relata distensão abdominal e alteração de frequência urinária, diagnosticada com carcinoma ductal. Histórico familiar de câncer de ovário, de mama bilateral e gástrico (mutação em BRCA2). **RESULTADOS:** Apresenta maior risco para câncer de mama em relação à população (IBIS). Alto risco de câncer de ovário caso tenha mutação em BRCA1 ou BRCA2 (Ask2me). **DISCUSSÃO:** Mulheres que herdaram mutação em BRCA1 ou BRCA2 têm risco aumentado de desenvolver câncer de mama e ovário. O teste genético para mutação em BRCA é recomendado para pessoas com histórico familiar de câncer de mama e ovário e os resultados do teste podem guiar as recomendações médicas para prevenção, monitoramento e tratamento. **CONCLUSÃO:** Testes

genéticos são essenciais para definir a conduta adequada do tratamento da paciente em questão.

PALAVRAS-CHAVE: BRCA 1. Câncer de mama 2. Câncer de ovário 3. Teste genético 4.

EXPLORING GENETIC PREDISPOSITION TO BREAST CANCER: CASE REPORT AND APPLICABILITY OF GENETIC COUNSELING

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, characterized by rapid and aggressive development. **CASE REPORT:** Woman, 51 years old, reports abdominal distention and change in urinary frequency, diagnosed with ductal carcinoma. Family history of ovarian, bilateral breast and gastric cancer (BRCA2 mutation).

RESULTS: It presents a higher risk for breast cancer in relation to the population (IBIS). High risk of ovarian cancer if you have a BRCA1 or BRCA2 (Ask2me) mutation. **DISCUSSION:** Women who inherit a mutation in BRCA1 or BRCA2 have an increased risk of developing breast and ovarian cancer. Genetic testing for BRCA mutation is recommended for people with a family history of breast and ovarian cancer, and test results can guide medical recommendations for prevention, monitoring, and treatment. **CONCLUSION:** Genetic tests are essential to define the appropriate treatment for the patient in question.

KEYWORDS: BRCA 1. Breast cancer 2. Ovary cancer 3. Genetic test 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente em mulheres no Brasil e no mundo, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA). Assim como outras neoplasias malignas, o câncer de mama é resultante de uma disfunção celular na qual há multiplicação exagerada e desordenada de células, formando um tumor na mama, além de possíveis metástases. Em especial, o câncer de mama está muito relacionado a mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*, que estão envolvidos nos processos de reparo de DNA, fazendo parte da Síndrome do Câncer de mama e de ovário, porém, podem também, em menor frequência, ser de caráter esporádico. Alguns achados clínicos são bem característicos e relevantes para a detecção do câncer de mama, como: nódulo palpável endurecido no seio (associado ou não à dor), nódulo palpável na axila (linfonodo), alterações na pele da mama (pele em “casca de laranja”) e saída de secreção pelo mamilo. O diagnóstico do câncer de mama envolve diferentes etapas: o exame clínico realizado pelo médico, juntamente com a avaliação da história médica da paciente, pode levantar suspeitas. No entanto, para confirmar o diagnóstico, são realizados exames complementares, como mamografia, ultrassonografia mamária, ressonância magnética e biópsia. Esses exames ajudam a determinar o estadiamento da doença, o que guia o plano de tratamento. Neste trabalho, expõe-se um caso clínico em que a predisposição genética para o Câncer de mama pode ser explorada, observando-se a aplicabilidade do aconselhamento genético para casos semelhantes.¹

RELATO DE CASO

G.O, mulher, 51 anos, parda, medindo 1,67 m de altura e pesando 85 kg. Relata distensão abdominal e alteração de frequência urinária há 1 mês. Paciente relata menarca aos 13 anos, primeira paridade aos 27 anos e ciclo menstrual irregular (possível perimenopausa). Relata ter iniciado terapia de reposição hormonal combinada há 3 anos, mas precisou interromper o uso, ao descobrir carcinoma ductal invasivo há 3 meses. Paciente relata que a mãe, 69 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 53 anos. Avó paterna, já falecida, também foi diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos. Irmã, 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral. Irmã, 48 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 39 anos e, ao realizar o teste genético, descobriu mutação em *BRCA2*. Irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas.

RESULTADOS

Com o objetivo de melhor investigar e entender o cenário da paciente e familiares do caso abordado, utilizamos de ferramentas digitais para comparar o risco de câncer de mama da população com a paciente tendo em vista seu histórico, além de analisar a probabilidade de cânceres associados a mutações de *BRCA1* e *BRCA2*, caso seja portadora.

1 | PLATAFORMA IBIS

A ferramenta comparou o risco para desenvolvimento de câncer de mama da paciente em relação a população levando em conta sua idade de 51 anos, primeira menarca com 13 anos e primeiro parto com 27 anos, em situação de perimenopausa, altura de 1.67m e pesando 85kg, com histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama bilateral, câncer gástrico e mutação em *BRCA2* (Figura 1). Assim obteve o resultado de 13.1% de risco após 10 anos, enquanto na população esse risco é de 2.8%. Além disso, mostrou um risco durante a vida de 35.3% para a paciente e de 11.2% para população (Figura 2), o que mostra risco aumentado para câncer de mama nas condições da paciente.²

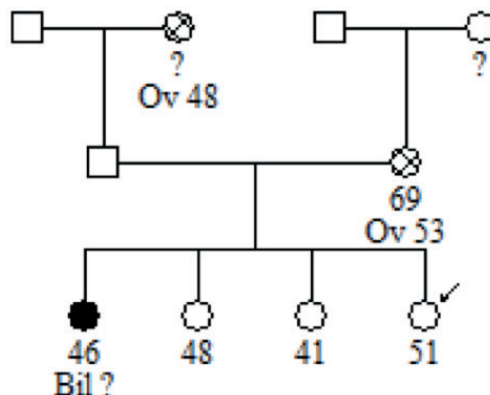


Figura 1. Heredograma do paciente. Avó paterna, falecida, diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos (símbolo quadrícula superior). Mãe, 69 anos, diagnosticada com câncer de ovário aos 53 anos (símbolo quadrícula inferior). Irmã, 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral (símbolo preto). Irmã, 48 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 39 anos, com mutação em *BRCA2* (símbolo branco mais à esquerda). Irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas (símbolo branco mais à direita).

Fonte: IBIS²

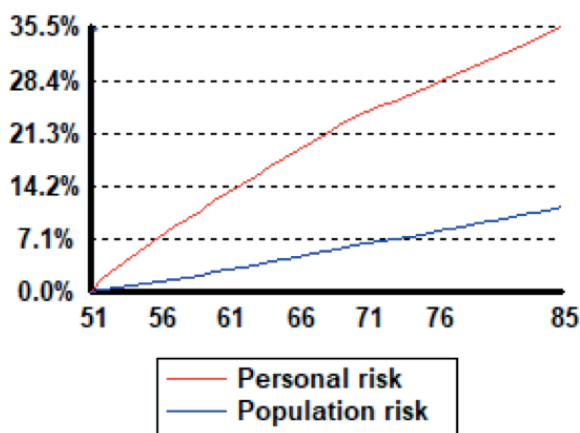


Figura 2. Risco de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida da paciente (35.3%) comparado com o risco da população geral (11.2%).

Fonte: IBIS²

2 | PLATAFORMA ASK2ME

Utilizando-se a *Ask2Me*, é possível inferir quais são as neoplasias malignas que a paciente possui maior propensão a desenvolver considerando possíveis mutações de *BRCA1* ou *BRCA2*, e que levantam maiores suspeitas quando associadas aos achados clínicos. A plataforma considera os cânceres de ovário e de pâncreas como os mais propensos a serem desenvolvidos em ambos os cenários com as duas mutações. Nota-se que G.O. possui o risco de cerca de 65% de desenvolver o câncer de ovário até os 85 anos e cerca de 4% de desenvolver câncer de pâncreas até a mesma idade caso

possua a variante patogênica de *BRCA1* (Figura 3). Em outra circunstância, considerando a presença de uma variante patogênica de *BRCA2* no genótipo da paciente, a plataforma indica o risco de 35% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e cerca de 7% de desenvolvimento de câncer de pâncreas até a mesma faixa etária (Figura 4).³

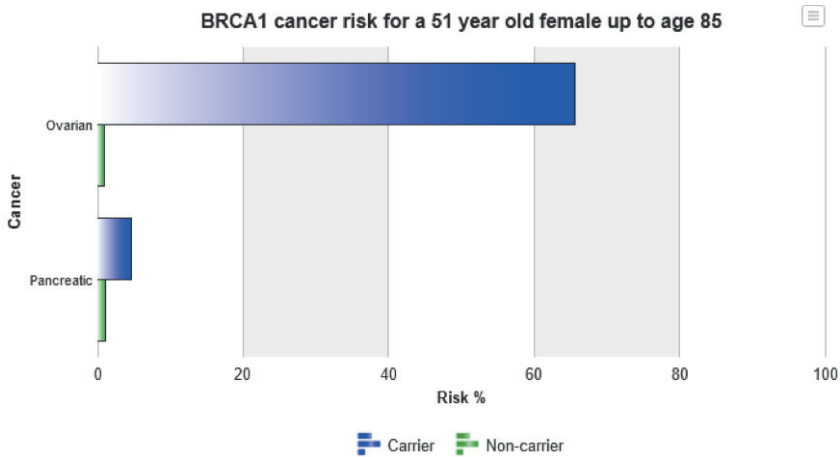


Figura 3. Estimativa do risco da paciente desenvolver cânceres de ovário e de pâncreas até os 85 anos considerando a possível existência de uma mutação patogênica no gene *BRCA1*.

Fonte: Ask2Me³

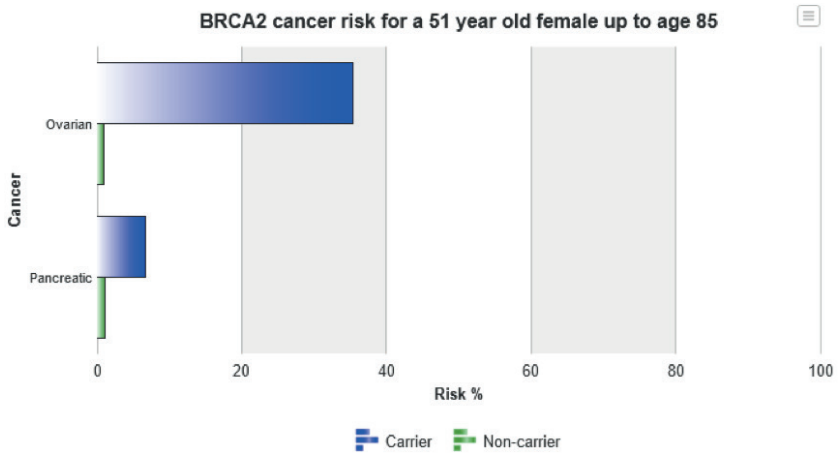


Figura 4. Estimativa do risco da paciente desenvolver cânceres de ovário e de pâncreas até os 85 anos considerando a possível existência de uma mutação patogênica no gene *BRCA2*.

Fonte: Ask2Me³

DISCUSSÃO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos estimados em 2020, o que representa 24,5% dos casos novos por câncer em mulheres.⁴ O carcinoma ductal invasivo ou infiltrante, diagnosticado na paciente do caso em análise, é o tipo mais comum de câncer de mama. Esse se inicia em um ducto mamário, rompe sua parede e cresce no tecido adiposo da mama, podendo metastizar através do sistema linfático e da circulação sanguínea.⁵

A grande maioria dos casos de câncer de mama é esporádico, todavia, uma pequena fração corresponde a formas hereditárias. É estimado que 5 a 10% dos casos de câncer de mama são identificados em indivíduos que apresentam mutações herdadas de maneira autossômica dominante, sendo que uma parcela destas está associada a mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*. Diferentemente do câncer de mama esporádico, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* desenvolvem o câncer de mama em idade precoce, apresentando maior risco para o desenvolvimento subsequente de câncer de mama contralateral, além do câncer de ovário e um risco aumentado para câncer de pâncreas.⁶ A Síndrome dos Cânceres de Mama e Ovários Hereditária (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOC*) é a síndrome mais comum que determina predisposição ao câncer de mama, de ovários e anexos e outros tipos (melanoma, pâncreas, câncer de mama masculino) associada a variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁷ O câncer ovariano pode ser assintomático ou ter a presença de sintomas, como dispepsia, distensão abdominal, saciedade precoce, alteração dos hábitos intestinais e aumento na frequência urinária. Com o avanço da doença, geralmente ocorrem dor pélvica, anemia, caquexia e distensão abdominal por aumento do ovário ou ascite.⁸

Devido ao diagnóstico de câncer de mama da paciente em questão, associado aos sintomas de distensão abdominal e alteração de frequência urinária, juntamente com um rico histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama bilateral e câncer gástrico (positivo para mutação em *BRCA2*), levanta-se a suspeita de possível mutação de *BRCA1* ou *BRCA2* e apresentação de cânceres associados na paciente em questão. Dessa forma, considerando as diretrizes da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), a paciente fecha critério para a pesquisa da mutação específica nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, uma vez que a mutação genética já foi identificada na família.⁹

Utilizando-se a plataforma *Ask2Me* para melhor delimitar os riscos envolvidos na história clínica dessa paciente, obtém-se os cânceres de ovário e de pâncreas como os de maior risco associados (Figura 5). Além disso, os achados clínicos direcionam o raciocínio clínico a considerar um possível câncer de ovário como o diagnóstico mais provável.³

Risco de desenvolvimento de neoplasias malignas considerando possíveis mutações de BRCA1/2		
	Risco de CA de ovário	Risco de Ca de pâncreas
Possível mutação de BRCA1	≈ 65%	≈ 4%
Pssível mutação de BRCA2	≈ 35%	≈ 7%

Figura 5. Tabela com a compilação dos resultados da plataforma *Ask2Me*, indicando o risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias malignas considerando possíveis mutações em *BRCA1* e *BRCA2*.

Fonte: *Ask2Me*³

Então, além da investigação genética para as variantes patogênicas de *BRCA1/2*, é necessário ter em vista também a necessidade de exames para identificação do possível câncer de ovário. De acordo com o Colégio Brasileiro de Radiologia, os métodos atuais de rastreamento para a detecção de câncer de ovário incluem exame físico, utilização de marcadores tumorais como o CA-125 e exames de imagem, como ultrassom (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). No entanto, o exame físico pélvico, embora possa identificar diversos distúrbios ginecológicos, não é suficientemente sensível nem específico para detectar câncer de ovário. Em geral, as doenças malignas ovarianas já se espalharam quando se tornam palpáveis.¹⁰

É importante considerar que de acordo com os guias do NCCN existem diferentes intervenções para reduzir os riscos do câncer de mama em pacientes com mutação genética em *BRCA1* e *BRCA2*, como a mastectomia, a ooforectomia bilateral, além do uso de alguns agentes como tamoxifeno, anastrozole e exemestane, que são recomendados para pacientes a partir dos 35 anos de idade . O tamoxifeno é o único indicado para mulheres na perimenopausa e configura-se como um antagonista seletivo do receptor de estrogênio, cujos benefícios no tratamento do câncer de mama e na redução da incidência do segundo câncer de mama primário contralateral são bem documentados. As pacientes submetidas à terapia de redução de risco com tamoxifeno e outros agentes devem ser monitoradas também com mamografia bilateral anual, tomossíntese e exame clínico das mamas a cada 6 ou 12 meses, além de outras medidas de rastreamento suplementares e do monitoramento dos potenciais efeitos colaterais do uso de agentes como tamoxifeno. É essencial que essas pacientes sejam bem instruídas a respeito dos riscos e benefícios das cirurgias profiláticas e dos efeitos colaterais dos medicamentos indicados no tratamento para redução de riscos.¹¹

A realização do teste genético permite facilitar o direcionamento do acompanhamento médico do paciente em relação ao tratamento da doença atual e às estratégias de prevenção e detecção precoce. A paciente em questão, por ter histórico familiar e pessoal de câncer e por ter uma irmã com a confirmação da mutação em *BRCA2*, têm forte indicação para realizar o teste genético para verificar a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário hereditários. A recomendação do teste deve ser feita não apenas para a paciente, mas também para a

sua mãe, que tem histórico de câncer de ovário, para sua irmã de 46 anos, diagnosticada com câncer de mama bilateral, e para sua irmã de 41 anos, sem alterações conhecidas. Caso o resultado da paciente G.O seja positivo, é recomendado também que seus filhos façam o teste para que, em caso positivo, já se inicie o acompanhamento médico e as medidas profiláticas em relação à síndrome do câncer de mama e ovários hereditários.¹²

É importante ressaltar que existem vários aspectos psicossociais envolvidos na detecção de uma síndrome genética associada ao câncer e que os fatores psicológicos conduzem não só o interesse e a aceitação pelo paciente na testagem, mas também as suas reações aos resultados. Existem pacientes que podem ser tranquilizados ao receberem o diagnóstico, por compreenderem que este permite a tomada de decisões direcionadas, a adoção de medidas preventivas e o monitoramento especializado para identificação precoce de possíveis tumores. Mas também existem pacientes que, diante de um resultado positivo do teste genético, desenvolvem um quadro de sofrimento psíquico e níveis elevados de ansiedade e angústia e nem todo resultado negativo traz alívio para os pacientes.¹³

Deve-se considerar que pacientes com mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* geralmente sofreram e presenciaram processos de adoecimento em familiares e entes queridos, como é o caso da paciente, que foi diagnosticada com câncer, assim como sua mãe, avó e irmãs. O sofrimento físico e emocional provocado pela própria doença e pela doença de familiares próximos torna ainda mais complexo e delicado o diagnóstico da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, que traz consigo o risco aumentado de adoecer novamente e de ter transmitido a mutação aos filhos.¹³

Isso demonstra a importância de que a paciente com recomendação de realizar o teste genético seja bem ouvida e assistida pelo médico antes e depois da realização do teste, que seus medos e queixas sejam acolhidos, que seja recomendado também o acompanhamento psicológico e psiquiátrico quando necessários e que a paciente seja instruída a respeito da importância da realização da testagem genética para o seu prognóstico e acompanhamento em saúde. Ademais, é preciso ressaltar que o nível socioeconômico-cultural da paciente tem efeitos diretos sobre a sua compreensão acerca de risco genético, das implicações da testagem, dos protocolos para realização do teste e das medidas propostas em caso de resultados positivos ou negativos.¹³

Outro ponto importante a ser tratado é a possibilidade de discriminação social, em companhias de saúde e em ambientes de trabalho que pacientes com diagnóstico de síndromes genéticas associadas ao câncer podem ser submetidos. É importante considerar que o câncer de mama e o câncer de ovário são doenças graves, com tratamentos longos e onerosos, que muitas vezes incapacitam a paciente durante o processo de tratamento, trazem mudanças em seu corpo, provocam em muitas situações o seu isolamento dos meios sociais e de trabalho e impactam na autoestima. Logo, é evidente a importância de uma rede de apoio social e familiar bem estruturada, do tratamento psicológico associado

para minimizar o sofrimento psíquico trazido pela doença e pelas mudanças no corpo, do acompanhamento profissional para reduzir interferências na vida sexual e reprodutiva da mulher, de medidas protetivas que reduzam a discriminação em ambientes de trabalho e companhias de saúde e de ações que facilitem a reinserção da mulher no mercado de trabalho pós-tratamento.¹⁴

CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que a utilização de ferramentas digitais, como a plataforma IBIS e o Ask2Me, é essencial para uma investigação mais aprofundada e compreensão do cenário da paciente e seus familiares. A análise dos resultados revelou um risco significativamente aumentado de câncer de mama para a paciente, em comparação com a população em geral, além de maiores chances de ter mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, evidenciando, dessa forma, a necessidade da realização de um teste genético pela mesma, a fim de confirmar tais suspeitas. A partir da realização desses exames genéticos, será possível direcionar uma estratégia de cuidados para a paciente, incluindo nesse processo ações de cunho psicossocial, com o propósito de proporcionar um cuidado integral e holístico da paciente.

Portanto, a combinação de ferramentas digitais, avaliação genética, suporte psicossocial e medidas protetivas é fundamental para o diagnóstico precoce, o tratamento eficaz e a melhoria da qualidade de vida das pacientes com suspeita de síndrome do câncer de mama e ovários hereditários.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Câncer de mama. Disponível em: <https://www.sbp.org.br/cancer-de-mama/?psafe_param=1&gclid=EAlaIqobChMIssquGo8OAgAMVljbUAR0nTQUIEAAYAiAAEgK0lvD_BwE>. Acesso em: 12 jul. 2023.
2. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em julho de 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>

3. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [acesso em julho de 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/>
4. Conceito e Magnitude [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
5. Oncoguia I. Câncer de Mama Invasivo [Internet]. Instituto Oncoguia. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-invasivo/1387/34/>
6. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama [Internet]. Available from: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.pdf>
7. Ramirez PT, Salvo G. Câncer de ovário, trompa de Falópio e peritônio [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2022 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/neoplasias-ginecol%C3%B3gicas/c%C3%A2ncer-de-ov%C3%A1rio>
8. MDHealth P por. Câncer de Mama e Ovário [Internet]. Oncologia Brasil. 2018 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://oncologiabrasil.com.br/cancer-de-mama>
9. 1.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: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf
10. 1.Böhm-Vélez M, Mendelson E, Bree R, Finberg H, Fishman E, Hricak H, et al. Resumo da Revisão da Literatura [Internet]. Available from: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/06/04_06v2_.pdf
11. Detection, prevention, and risk reduction. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/category_2>. Acesso em: 24 ago. 2023.
12. BRCA genetic test. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/lab-tests/brca-test/>>. Acesso em: 15 jul. 2023.
13. ROMEIRA, R. C. P. M. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. Psicologia para américa latina www.psicolatina.org, n. 9, p. 0–0, 2007.
14. What is genetic discrimination? Disponível em: <<https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/discrimination/>>. Acesso em: 15 jul. 2023.

CÂNCER DE OVÁRIO: A IMPORTÂNCIA DO TESTE GENÉTICO E DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Data de aceite: 01/11/2023

Caio Backer Bonadiman Marinato

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Guilherme Valiate Picoli

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Matheus Leite Hubner

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Murillo Sant'Anna De Moura

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é uma das neoplasias mais preocupantes na população feminina. Sua ocorrência implica impactos psicológicos, funcionais e sociais. **RELATO DE CASO:** M.T., mulher, 54 anos, tabagista, refere hiporexia, dor em hipogástrio, sudorese noturna e sangramento vaginal após relação sexual, com história familiar de câncer importante. **RESULTADOS:** A paciente, comparada à população geral, apresentou maiores chances de desenvolver câncer de ovário (11,7% em 10 anos e 19,9% até o fim da vida), além de outros cânceres, como o de mama e o pancreático. **DISCUSSÃO:** Relação próxima entre mutações em BRCA1 e/ou 2 e o câncer de ovário. Importância do histórico familiar para o diagnóstico precoce. Atualmente, a salpingooforectomia é o modo de prevenção mais eficiente. **CONCLUSÃO:** Mutações em BRCA1 são determinantes para o surgimento de câncer de ovário, bem como hábitos de vida,

histórico familiar e interação de outros genes com a doença.

PALAVRAS-CHAVE: BRCA1 1. Câncer 2. Ovário 3. Oncogenética 4. Predisposição 5.

OVARIAN CANCER: THE IMPORTANCE OF GENETIC TESTING AND EARLY DIAGNOSIS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is one of the most worrying neoplasms in the female population. Its occurrence implies psychological, functional and social impacts.

CASE REPORT: M.T., female, 54 years old, smoker, refers to loss of appetite, pain in the hypogastrium, night sweats and vaginal bleeding after sexual intercourse, and important family history of cancer. **RESULTS:** The patient, compared to the general population, had a higher chance of developing ovarian cancer (11.7% in 10 years and 19.9% until the end of life), in addition to other cancers, such as breast and pancreatic. **DISCUSSION:** Close relationship between mutations in BRCA1 and/or 2 and ovarian cancer. Importance of family history for early diagnosis. Currently, salpingo-oophorectomy is the most efficient way of prevention.

CONCLUSION: Mutations in BRCA1 are determinant for the onset of ovarian cancer as well as lifestyle habits, family history and the interaction of other genes with the disease.

KEYWORDS: BRCA 1 1. Cancer 2. Ovary 3. Oncogenetics 4. Predisposition 5

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais preocupante na população feminina. A ocorrência causa impacto psicológico, funcional e social, e atua de forma negativa nas questões relacionadas à autoimagem e à percepção da sexualidade. A predisposição genética a tumores é mediada pela herança da inativação de genes supressores de tumores, particularmente em famílias de alto risco. Os mais importantes genes supressores de tumor associados com o câncer de mama são os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida. Em indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, 90% dos casos são caracterizados como “triplo-negativo”, ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR), e receptor de estrógeno (ER).¹

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas nucleares expressas que são conservadas com integridade genômica por regular o reparo de DNA. A função desses genes é impedir a formação de tumores por meio do reparo de DNA que está alterado. Assim, as proteínas que são codificadas pelos genes interagem com outras proteínas para reparar as quebras de DNA, mas, se não há a interação, induzem a apoptose celular. Outra função é a diferenciação em processos celulares. As proteínas *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis também pela regularização da atividade de outros genes e exercem um papel importante para o desenvolvimento embrionário. Quando os genes *BRCAs* apresentam

polimorfismo, estes perdem sua capacidade de impedir o aparecimento de neoplasias de ovário e mama, e possivelmente a perda da função de *BRCA1* e *BRCA2* permite que outras mutações responsáveis pela neoplasia se desenvolvam. Essa suposição é compatível com carcinomas de mama e ovário de pacientes com mutações desses genes e que têm instabilidade cromossômica e frequentes mutações em outros genes supressores tumorais.¹

RELATO DE CASO

M.T., mulher, 54 anos, parda, medindo 1,79 metros e pesando 92 kg. Relatou menarca aos 15 anos, primeira paridade aos 17 anos por parto normal e menopausa aos 46 anos, em amenorreia desde então. Relatou que quando mais nova, apresentava fluxo irregular e em quantidade aumentada, referindo cólicas constantes. Uso de terapia hormonal combinada durante 7 anos, mas parou há 1 ano. Nega etilismo. Relatou tabagismo desde os 29 anos, com carga tabágica de 25 maços-ano. Relatou diagnóstico de síndrome do ovário policístico aos 28 anos. Relatou perda de apetite, dor em hipogástrio, sudorese noturna e sangramento vaginal após relação sexual. Relatou que sua mãe, 85 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 70 anos. Tia materna, já falecida, diagnosticada com carcinoma ductal in situ aos 49 anos. Irmã, 63 anos, diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos devido a mutação em *BRCA1*. Irmã, 42 anos, apresenta nódulos nas mamas, classificados como BI RADS III.

RESULTADOS

O heredograma (Figura 1) da paciente M.T. foi gerado pela ferramenta *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*. É notório que a paciente apresenta irmã com câncer de ovário e mutação confirmada em *BRCA1* e mãe com diagnóstico de câncer de ovário. Vale ressaltar que, na história familiar, a irmã de 42 anos apresenta nódulos de mama (BI RADS III), ou seja, achados mamográficos provavelmente benignos, e uma tia, já falecida, com *carcinoma ductal in situ* aos 49 anos.¹²

Além disso, o programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de ovário considerando que a paciente é uma mulher de 54 anos, que passou pela menarca aos 15 anos, encontra-se em pós-menopausa, com diagnóstico de síndrome do ovário policístico desde os 28 anos, sua mãe e sua irmã possuem câncer de ovário, sendo que sua irmã possui mutação confirmada em *BRCA1*. Diante disso, pode-se gerar uma tabela (Tabela 1) contendo os dados gerais da paciente, em que se observou um risco de desenvolver câncer de ovário em 10 anos de 11.7% e de 19,9% durante toda a vida, enquanto para a população geral essa porcentagem em 10 anos cai para 3% e para 10,5% durante toda a vida, sendo que esses dados podem ser melhor visualizados no gráfico que expõe a situação (Gráfico 1). Adiciona-se ainda que a probabilidade de mutação em *BRCA1* na paciente é de 37.7% e 0,05% em *BRCA2*.¹²

O gráfico de barras proveniente da ferramenta *ASK2ME* (Gráfico 2) compara o risco da paciente de 54 anos, portadora de *BRCA1*, desenvolver câncer de mama, de ovário e pancreático até os 85 anos (51,20%; 64,80%; 4,72% respectivamente) em relação a uma mulher de mesma idade não portadora (11,07%; 0,93%; 1,14% respectivamente), mostrando um risco muito maior para a paciente portadora.¹³

A associação entre os sintomas e o grau de risco para o câncer de ovário demonstram que as dores abdominais em hipogástrio e a perda de apetite são fatores que aumentam o risco da paciente ser portadora de câncer de ovário (Figura 2).¹⁴

Por fim, as diretrizes “*Familial Risk Assessment - Breast and Ovarian Cancer*” que seriam indicadas para avaliar e gerenciar o risco familiar aumentado desses tipos de câncer incluem:¹²

- Avaliação de risco familiar: Dada a história de câncer de mama e ovário na família, é importante realizar uma avaliação detalhada do histórico pessoal e familiar do paciente, levando em consideração a idade de diagnóstico, o número de parentes afetados e a presença de mutações genéticas conhecidas (como *BRCA1* ou *BRCA2*).
- Encaminhamento para aconselhamento genético: Considerando a mutação em *BRCA1* identificada em uma das irmãs e a história familiar de câncer de ovário, é recomendado encaminhar a paciente para aconselhamento genético especializado. Isso permitirá uma avaliação mais aprofundada do risco genético e a discussão sobre opções de testes genéticos.
- Avaliação de risco de câncer de mama: Devido à história familiar de câncer de mama e à presença de nódulos nas mamas na irmã mais nova, a paciente deve ser submetida a uma avaliação adequada do risco de câncer de mama. Isso pode incluir exame clínico das mamas, mamografia e possivelmente outros exames complementares, conforme recomendado.
- Rastreamento e vigilância: Com base no risco estimado de câncer de mama e ovário, é importante discutir opções de rastreamento e vigilância adequadas com a paciente. Isso pode envolver a realização de exames regulares (como mamografia e ultrassom transvaginal) e o acompanhamento clínico frequente para monitorar quaisquer alterações ou sintomas

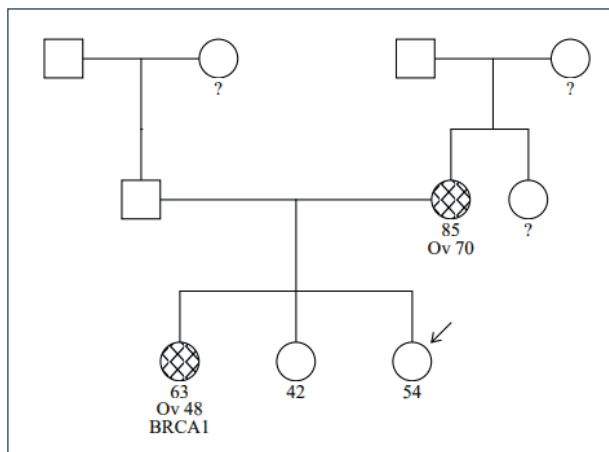


Figura 1. Heredograma da paciente M.T. A paciente apresenta uma irmã com câncer de ovário e mutação confirmada em *BRCA1* e mãe com diagnóstico de câncer de ovário. Vale ressaltar, que na história familiar, a irmã de 42 anos apresenta nódulos de mama (BI RADS III), ou seja, achados mamográficos provavelmente benignos, e uma tia, já falecida, com carcinoma ductal in situ aos 49 anos.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*¹²

Tabela 1. Dados gerais da paciente baseadas no histórico familiar e clínico. A coluna da esquerda traz dados demográficos e antropométricos de M.T., como idade de vida, da menarca, do primeiro filho e de sua menopausa, além de altura e peso. Na coluna da direita, destacam-se percentis importantes do caso, comparando os riscos individuais de desenvolver câncer de ovário com os riscos na população geral, incluindo as probabilidades de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*. A partir da análise da tabela, portanto, é notório que a paciente, comparada à população geral, possui maiores chances de desenvolver câncer de ovário, além de uma probabilidade de quase 40% de ter uma mutação em *BRCA1*.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*¹²

IBIS Risk Evaluation, v8	July 05, 2023
ID: M.T	-
Age is 54-yrs.	Risk after 10 years is 11.7%.
Age at menarche 15-yrs.	10 year population risk is 3%.
Age at first birth 17-yrs.	Lifetime risk is 19.9%.
Age at menopause 46 years.	Lifetime population risk is 10.5%.
Height is 179 m.	Probability of a <i>BRCA1</i> gene is 37.7%.
Weights 92 kg.	Probability of a <i>BRCA2</i> gene is 0.05%.
On HRT last 0 years.	-

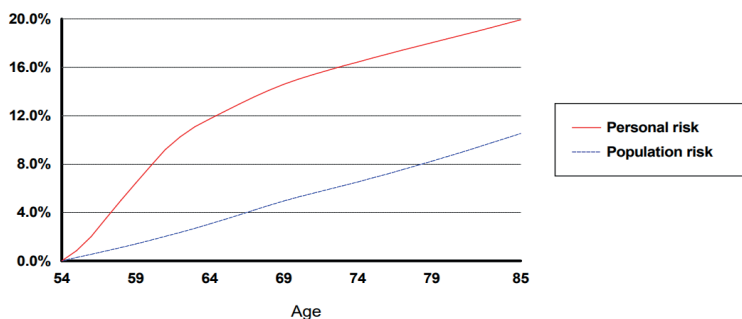


Gráfico 1. Curvas comparativas entre o risco pessoal da paciente ter câncer e a população geral em diversas idades. Nota-se que a paciente possui um risco de aproximadamente 20% de ter câncer de ovário até os 85 anos, enquanto, na população geral, essa porcentagem cai para cerca de 12%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*¹²

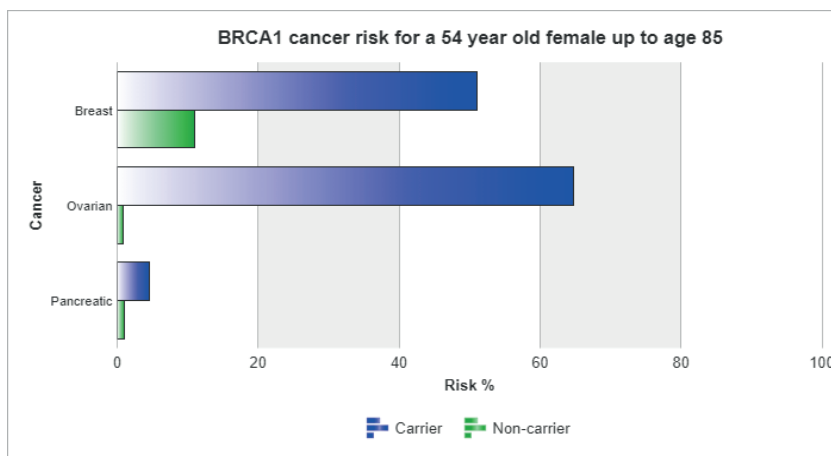


Gráfico 2. Comparação entre o risco de uma mulher de 54 anos, portadora de *BRCA1*, desenvolver câncer de mama, ovário e pancreático até os 85 anos (51,20%; 64,80%; 4,72% respectivamente) em relação a uma mulher de mesma idade não portadora (11,07%; 0,93%; 1,14% respectivamente).

Fonte: *ASK2ME*¹³

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

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

Figura 2. Tabela associativa entre sintomas da paciente e o grau de risco para o câncer de ovário. A paciente M. T. relatou dor abdominal em hipogástrio e perda de apetite, sintomas que aumentam o risco da paciente ser portadora de câncer de ovário. Fonte: *QCancer risk calculator*.¹⁴

Tabela 2. Testes genéticos para sequenciamento de genes relacionados a câncer de ovário hereditário segundo estudos de rastreio. Nesse caso específico, há uma forte história familiar de câncer de mama e ovário. Fonte: PUC Goiás.¹⁸

REFERÊNCIA	MÉTODO DE ANÁLISE	GENES
Cipriano et al., 2019	Amostras de sangue coletadas e DNA extraído usando o QIA-amp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany).	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> e <i>TP53</i> .
Felicio et al., 2018	O DNA genômico foi isolado de leucócitos periféricos usando o Qiagen Kit DNeasy ou kit Qiagen Flexigene seguindo as instruções do fabricante. <i>BRCA2</i> c. 156_157insAlu genotipagem foi realizada usando duas reações de PCR distintas.	<i>BRCA2</i> .
Alemar et al., 2017	Sequenciamento de terminador de corante Sanger ou NGS na plataforma Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM).	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> .
Palmero et al., 2016	Sequenciados por Sanger ou por sequenciamento de próxima geração (NGS).	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> e <i>TP53</i> .

DISCUSSÃO

Aspectos gerais:

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta o tecido ovariano e representa a segunda neoplasia ginecológica mais comum, sendo a principal causa de morte por câncer do trato genital feminino. Este tipo de câncer é geralmente diagnosticado em estágios avançados devido à ausência de sintomas específicos e a falta de exames de triagem eficazes.²

A etiologia do câncer de ovário é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. Alguns fatores de risco têm sido associados a um aumento na incidência desse tipo de câncer, tais como história familiar de câncer de ovário ou mama, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, idade avançada, nuliparidade, obesidade e uso de terapia hormonal após a menopausa.²

A patogênese do câncer de ovário está associada à origem epitelial, sendo a maioria dos casos classificada como carcinoma de ovário epitelial. No entanto, existem também tumores de origem germinal e estromal. O câncer de ovário pode se desenvolver a partir de células epiteliais do ovário, tubas uterinas ou peritônio. Acredita-se que a inflamação crônica, a ovulação repetida e a exposição a hormônios sexuais estejam envolvidas na carcinogênese ovariana.²

O desenvolvimento do câncer de ovário ocorre de forma progressiva, passando por estágios pré-malignos (lesões precursoras) até a malignidade. Essas lesões precursoras incluem a hiperplasia de células epiteliais, os cistos serosos e mucinosos e as lesões endometrioides. O avanço para o estágio maligno envolve a acumulação de mutações genéticas, levando à transformação celular e à formação de tumores invasivos.²

O estadiamento do câncer de ovário é baseado no sistema TNM (tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos regionais e presença de metástases). A classificação FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) é amplamente utilizada para o estadiamento do câncer de ovário. Ela divide a doença em quatro estágios principais: estágio I (confinado aos ovários), estágio II (espalhado para órgãos pélvicos adjacentes), estágio III (espalhado para o abdômen ou linfonodos retroperitoneais) e estágio IV (metástases distantes).²

As opções de tratamento para o câncer de ovário incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A cirurgia é realizada para remover o tumor primário, bem como qualquer tecido afetado adjacente, incluindo os ovários, tubas uterinas, útero e tecido peritoneal. A quimioterapia é administrada antes ou após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. A radioterapia é menos comumente utilizada no tratamento do câncer de ovário, sendo reservada para casos específicos.²

Além do tratamento convencional, a adoção de hábitos de vida saudáveis pode

desempenhar um papel importante na prevenção e no manejo do câncer de ovário. Manter uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais e grãos integrais, praticar atividade física regularmente, evitar o tabagismo e moderar o consumo de álcool são recomendações importantes.²

Rastreamento e prevenção:

Em função da ausência de sintomas específicos nas fases iniciais, o rastreamento eficaz e estratégias de prevenção para o câncer de ovário são essenciais para melhorar os resultados dos pacientes.⁴

Muitos estudos sugerem que o rastreamento de rotina não é o recomendado para a população geral dada a falta de evidências concretas sobre a eficácia na redução da mortalidade. Por outro lado, diversas diretrizes, inclusive da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), apoiam que o rastreamento do câncer de ovário deve ser considerado em mulheres de alto risco, como aquelas com história familiar de câncer de ovário ou mama hereditário, mutações genéticas (por exemplo, *BRCA1*, *BRCA2*), ou síndrome de Lynch. O rastreamento é geralmente realizado por meio da dosagem do marcador tumoral CA-125 em conjunto com exames de ultrassonografia transvaginal (USTV). No entanto, é importante ressaltar que o rastreamento populacional não é atualmente recomendado devido à falta de evidências conclusivas sobre a eficácia na redução da mortalidade.⁴

Com relação à prevenção, as principais estratégias atuais visam a reduzir os fatores de risco e a identificar indivíduos de alto risco para intervenções adequadas. Desse modo, mulheres com mutações genéticas conhecidas associadas ao câncer de ovário (*BRCA1* e 2) podem optar por medidas preventivas, como a profilaxia cirúrgica, que envolve a remoção das tubas uterinas (salpingectomia), a remoção dos ovários (ooforectomia) ou a remoção de ambos (salpingooforectomia). Nesses casos, o aconselhamento genético e o acompanhamento com o médico geneticista e psicólogo é fundamental, visto que essa profilaxia impacta diretamente a vida da mulher (produção de hormônios) e também na estrutura familiar (possibilidade de gravidez).⁴

Além disso, vale destacar que o uso de terapia de reposição hormonal (*TRH*) tem sido associado a um aumento do risco de câncer de ovário. Portanto, mulheres em menopausa que consideram a *TRH* devem ser informadas sobre os riscos e os benefícios potenciais, e outras opções para o alívio dos sintomas da menopausa devem ser discutidas.⁴

Mutações associadas, individualidade do tratamento e predisposições aumentadas:

Estudos recentes têm evidenciado a importância de algumas mutações genéticas no câncer de ovário. Dessa forma, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* apresentam um risco estimado de 40% a 60% de desenvolver câncer de ovário

ao longo da vida. Além disso, essas mutações estão associadas a uma predisposição para desenvolver a doença em uma idade mais jovem. Desse modo, assim como no caso apresentado, é fundamental identificar mulheres com histórico familiar de câncer de ovário ou de mama e realizar testes genéticos para identificar aquelas com maior risco de desenvolver a doença.^{2,3}

Dentre as mutações mais relevantes no câncer de ovário, destacam-se aquelas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*². Tais genes são responsáveis pela reparação do DNA e pela supressão tumoral, e as mutações neles comprometem essas funções, aumentando o risco de câncer de ovário, bem como de câncer de mama e outros tipos de câncer.² Além dos genes *BRCA*, existem outros genes relacionados ao câncer de mama e ovário como o *PTEN*, o *STK11*, *CDH1*, o *ATM*, o *MUTYH*, o *CHEK2* e o *TP53*, este último possui uma relação com a Síndrome de Li Fraumeni.³ Além de mama e ovário, as mutações nos genes *BRCA* também estão envolvidas no surgimento de cânceres de próstata, pâncreas, estômago, intestino e das vias biliares, em ambos os sexos.³

A individualidade do tratamento no câncer de ovário está diretamente relacionada aos aspectos genéticos.⁴ Mulheres com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem se beneficiar de estratégias preventivas, como a remoção profilática dos ovários e trompas de falópio, reduzindo significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de ovário.² Inclusive, a identificação dessas mutações influencia a escolha terapêutica, uma vez que mulheres com câncer de ovário associado às mutações *BRCA1* e *BRCA2* podem apresentar maior sensibilidade a medicamentos específicos, como inibidores de PARP (iPARP).^{4,5} Os iPARP foram os primeiros fármacos, clinicamente aprovados, a explorar o mecanismo de letalidade sintética. Esse conceito se baseia na morte celular devido à perda funcional de dois genes, enquanto a perda funcional de apenas um deles, isoladamente, é compatível com a viabilidade celular.⁵ Com isso, esses inibidores têm se mostrado eficazes no tratamento de cânceres de ovário associados a mutações *BRCA*, resultando em melhores taxas de resposta e sobrevida.⁵

A identificação precoce de mutações genéticas no câncer de ovário por meio de testes genéticos é fundamental para identificar mulheres em risco³. Além disso, a avaliação do histórico familiar e o aconselhamento genético são essenciais para fornecer informações precisas e suporte adequado às mulheres com risco genético de câncer de ovário.²

Em síntese, o câncer de ovário possui uma relação significativa com aspectos hereditários e genéticos, especialmente as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*². O conhecimento dessas mutações é fundamental para a individualização do tratamento, adoção de medidas preventivas e melhor manejo da doença⁴. A identificação precoce de mutações genéticas por meio de testes e o aconselhamento genético são estratégias importantes para o diagnóstico e acompanhamento adequado das mulheres com risco genético de câncer de ovário.³

Fatores psicossociais relacionados à realização de testes genéticos:

Cerca de 5% a 10% dos cânceres possuem uma causa hereditária, entretanto, muitos pacientes não são submetidos a testes genéticos de suscetibilidade ao câncer. A adesão dos pacientes aos testes genéticos pode ser influenciada por fatores relacionados com o próprio paciente e com a sua perspectiva individual sobre a sua condição em vigor. Alguns desses fatores configuram-se como barreiras para a realização dos testes e, por isso, podem ser associados à baixa adesão dos pacientes. Outros, os fatores motivadores, podem ser responsáveis pelo aumento da adesão aos testes genéticos. Ambos os domínios de fatores são importantes e, por isso, serão analisados separadamente e com mais cautela adiante.¹⁵

Dentre o grupo dos fatores impeditivos, existem subgrupos derivados empiricamente, a saber, as preocupações emocionais, as preocupações com seguro, preocupações sociais e interpessoais, preocupações familiares, emoções de motivação interna, emoções interpessoais e benefícios de saúde. O aumento específico desses dificultadores está relacionado com diversos atributos psicossociais, como sexo, idade, planejamento familiar e o diagnóstico de um tipo de câncer associado a síndromes de câncer hereditário, ou seja, susceptível de perpetuar tais genes mutados à prole.¹⁵

Em relação ao sexo designado ao nascimento, mulheres obtiveram pontuações significativamente mais altas do que homens em três das quatro escalas de barreiras: preocupações emocionais, preocupações com seguro e preocupações familiares. Mulheres também tiveram pontuações mais altas na escala motivadora de benefícios de saúde e na escala de perspectiva positiva do domínio *FACToR (Feelings About genomic Testing Results)* em comparação com homens. Esses resultados apoiam a hipótese de preocupações familiares, mas não confirmam o aumento esperado em preocupações sociais e interpessoais.¹⁵ Também é válido destacar o papel dos fatores psicossociais na autoeficácia de mulheres negras em relação ao aconselhamento e testes genéticos. Isso porque, nos primórdios da colonização brasileira e dentro do contexto da escravidão, uma das funções mais conhecidas de algumas escravas era a de ser a “ama de leite” dos filhos dos colonizadores, ou seja, a responsável por amamentar os bebês caso a mãe não estivesse em condições de fazê-lo. Esse triste fato contribuiu para criar uma ideia de objetificação e indiferença em torno da mulher negra que, ainda hoje, não possui pleno acesso seja ao sistema de saúde, assim como aos avanços tecnológicos, tal qual os alcançados pela genética do câncer. Além disso, vários fatores, como experiências passadas, percepções sobre a saúde, apoio social e preocupações emocionais, influenciam a autoeficácia das mulheres negras na busca e participação em serviços de aconselhamento e testes genéticos. Desse modo, é importante a abordagem dessas questões para melhorar o envolvimento das mulheres negras nesses serviços e, assim, promover a equidade.¹⁶

Quanto à idade, os participantes mais jovens tiveram pontuações significativamente

mais altas em três das quatro escalas de barreiras: preocupações emocionais, preocupações sociais e interpessoais, e preocupações familiares. Não houve associação da idade com nenhuma das escalas de motivadores ou do domínio *FACToR*.¹⁵

No que concerne à maternidade/paternidade, ter filhos foi relacionado a pontuações significativamente mais altas em uma escala de barreiras, especificamente nas preocupações familiares, mas não apresentou associação com as demais escalas.¹⁵

A acometimento por um tipo de câncer relacionado ao gene *BRCA* foi significativamente associada apenas a pontuações mais altas na escala de preocupações sociais e interpessoais, em comparação com tipos de câncer não relacionados ao *BRCA*. Por outro lado, ter um câncer associado à síndrome de Lynch - doença autossômica dominante associada à predisposição hereditária para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, especialmente o colorretal - não apresentou associação com nenhuma das escalas.¹⁵

Além disso, pacientes que apresentaram um escore de depressão leve a moderada no PHQ-4 (4-item Patient Health Questionnaire) - escala para triagem e acompanhamento de pacientes com depressão - obtiveram pontuações significativamente mais altas em três das quatro escalas de barreiras (preocupações emocionais, preocupações sociais e interpessoais, e preocupações familiares) e na escala de negatividade/incerteza do domínio *FACToR*, quando comparados com aqueles sem depressão. A ansiedade não foi associada com nenhuma das escalas.¹⁵

A influência das crenças e da falta de conhecimento nas decisões de realização de testes genéticos também deve ser destacada. Indivíduos com crenças supersticiosas tendem a optar menos por fazer os testes genéticos, enquanto aqueles com intuições de risco mais elevadas possuem maior propensão a fazê-los. Portanto, torna-se importante a abordagem adequada dessas questões, para a superação desses obstáculos e, consequentemente, o aumento da adesão desses indivíduos aos testes genéticos.¹⁷

Exames, prevenção e uso de fármacos:

De acordo com as diretrizes da NCCN, o rastreamento genético deve ser considerado para mulheres com história pessoal ou familiar de câncer de mama ou ovário antes dos 50 anos ou com múltiplos casos nessas famílias.⁹ O teste genético para mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é realizado por meio de técnicas como a análise de sequenciamento do DNA.⁷

Após a identificação da mutação no gene *BRCA1*, são recomendados exames de rastreamento adicionais para detectar a presença de câncer de mama e ovário. A mamografia digital anual é recomendada para mulheres a partir dos 40 anos, e a ressonância magnética mamária pode ser considerada em casos de maior risco.⁹ Além disso, exames ginecológicos regulares, como ultrassonografia transvaginal e dosagem do marcador CA-

125, são recomendados para a detecção precoce do câncer de ovário.⁷

A terapia farmacológica pode desempenhar um papel importante na prevenção do câncer em mulheres com mutação no gene *BRCA1*. As terapias mais estudadas para esse fim são inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) - utilizados em tratamento de tumores com defeitos específicos nas vias de reparação do DNA, uma vez que suprime a manutenção da viabilidade do material genético. Esses fármacos foram demonstrados em estudos clínicos sendo eficazes na redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁴

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de inibidores de PARP, como o olaparibe, para o tratamento de câncer de mama metastático em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Esses medicamentos mostraram-se eficazes, aumentando a sobrevida livre de progressão em comparação com outras terapias.^{8,4}

Análise familiar:

Também se faz importante a avaliação dos familiares quanto à presença de genes que podem ter relação com a existência dos cânceres relatados no caso. Dentre as características avaliadas, destacam-se: existência de pelo menos dois parentes de primeiro grau com diagnóstico ou histórico de câncer de mama; duas gerações sucessivas de parentes afetados; surgimento cada vez mais precoce ao longo das gerações; casos de câncer de mama bilateral; câncer de mama em homens.^{10,9}

Além disso, a presença das mutações em *BRCA1* e 2 ou histórico familiar de síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose - HCPCC) estão associadas ao risco aumentado de câncer de ovário, particularmente a doença de início precoce.⁴

Portanto, de acordo com o caso, a paciente levanta suspeitas de apresentar Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Familiar, uma vez que sua mãe foi diagnosticada aos 70 anos com câncer de ovário, tia materna, diagnosticada com carcinoma ductal in situ aos 49 anos, irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos devido a mutação em *BRCA1* e Irmã, 42 anos, apresenta nódulos nas mamas.

CONCLUSÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta o tecido ovariano, além de ser a segunda neoplasia ginecológica mais comum é a principal causa de morte por câncer do trato genital feminino. Seu diagnóstico geralmente é feito em estágios avançados devido à falta de sintomas específicos e de exames de triagem eficazes.

Além disso, a etiologia do câncer de ovário envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. Alguns fatores de risco incluem história familiar de câncer de ovário ou mama, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, idade avançada, nuliparidade, obesidade e uso de terapia hormonal após a menopausa.

É importante destacar que a patogênese desse tipo de câncer está associada à origem epitelial e é classificado principalmente como carcinoma de ovário epitelial. No entanto, também pode ter origem em células germinativas e estromais. Acredita-se que a inflamação crônica, a ovulação repetida e a exposição a hormônios sexuais estejam envolvidas na formação dos tumores.

Outro aspecto a ser ressaltado é que o câncer de ovário se desenvolve de forma progressiva, passando por estágios pré-malignos até a malignidade. O estadiamento da doença é baseado no sistema TNM e na classificação FIGO, que divide o câncer de ovário em quatro estágios principais. Sabendo disso, as opções de tratamento incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Nesse sentido, a cirurgia é realizada para remover o tumor primário e tecidos afetados adjacentes. A quimioterapia é administrada antes ou após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes.

Mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas a um maior risco de desenvolvimento do câncer de ovário. Mulheres com essas mutações têm maior probabilidade de desenvolver a doença em uma idade mais jovem. Assim, a identificação precoce dessas mutações por meio de testes genéticos é importante para identificar mulheres com maior risco e influenciar as opções de tratamento.

Fatores psicossociais podem afetar a realização de testes genéticos para câncer de ovário. Preocupações com seguros, aflitos emocionais, familiares, sociais e interpessoais podem funcionar como barreiras para a realização dos testes. Fatores como sexo, idade, maternidade/paternidade e histórico de câncer associado a síndromes hereditárias podem influenciar a adesão aos testes genéticos.

Portanto, uma abordagem adequada dessas questões, juntamente com o aconselhamento genético, pode ajudar a superar essas barreiras e aumentar a adesão aos testes genéticos. A identificação precoce de mutações genéticas é fundamental para fornecer informações precisas, apoio adequado e tratamento individualizado para mulheres com risco genético de câncer de ovário.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. COELHO, Aline Silva et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. Rbac, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.
2. Câncer de ovário [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>
3. Estanislau GG, Agostinho L de A. Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovário candidatos à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2: uma revisão de literatura. REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2023 Jul 14];14(1). Available from: https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/421/PDF_81-96
4. Guidelines Detail [Internet]. NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
5. COORDENAÇÃO DE ENSINO Cancerologia Clínica RENATA NATÁRIO TOSTES ALVIM [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/11371/1/renata%20tcc%20final%20pdf.pdf>
6. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. Acta Médica Portuguesa [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Mar 20];35(2):135–43. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13870>
7. Eisten. Testes BRCA1 e BRCA2 [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/testes-brca1-brca2>
8. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018 [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf
9. National Comprehensive Cancer Network. Breast Risk [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
10. Associação Médica Brasileira. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.pdf>
11. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
12. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
13. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/>
14. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer ® risk calculator [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>

15. Hanson EN, Delacroix E, Austin S, Carr G, Kidwell KM, Bacon E, Gerido LH, Griggs JJ, Stoffel EM, Resnicow K. Psychosocial factors impacting barriers and motivators to cancer genetic testing. *Cancer Med.* 2023 Apr;12(8):9945-9955. doi: 10.1002/cam4.5709. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36808717; PMCID: PMC10166953.
16. Ding H, Sutton AL, Hurtado-de-Mendoza A, Sheppard VB. The role of psychosocial factors in Black women's self-efficacy in receiving genetic counseling and testing. *J Genet Couns.* 2021 Dec;30(6):1719-1726. doi: 10.1002/jgc4.1439. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34085362.
17. Riley KE, Sussman AL, Schofield E, Guest DD, Dailey YT, Schwartz MR, Buller DB, Hunley K, Kaphingst KA, Berwick M, Hay JL. Effect of Superstitious Beliefs and Risk Intuitions on Genetic Test Decisions. *Med Decis Making.* 2022 Apr;42(3):398-403. doi: 10.1177/0272989X211029272. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34455851; PMCID: PMC8882703.
18. Castro, Mariana. Variantes genéticas associadas ao câncer de ovário hereditário na população brasileira. PUC Goiás, p. 10. Available from: <https://sistemas.pucgoias.edu.br/sigep/relatorioPublico/imprimir?ic=20426>

ANÁLISE DO RISCO DE CÂNCER COLORRETAL A PARTIR DA SUSPEITA DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Data de aceite: 01/11/2023

Bruno Bossenele Simões

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Letícia Leoncio Araújo

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Ana Clara Gusmão Trindade Fonseca

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Lorrane Santos Crulhe

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é o quarto mais comum mundialmente. A síndrome de Peutz-Jeghers é uma das causas conhecidas desta e de outras neoplasias. **RELATO DE CASO:** Mulher, 25 anos, relatou dor abdominal, constipação e hematoquezia. Câncer de mama aos 24. Relatou manchas escuras na adolescência. Pai, diagnosticado com câncer colorretal, é portador de *STK11* mutante. História familiar de câncer de cólon e pulmão. **RESULTADOS:** Por meio de ferramentas digitais, construiu-se o heredograma e calculou-se o risco da paciente de possuir câncer colorretal não diagnosticado (0,07%), além do risco de desenvolvimento dessa neoplasia se portadora (14,27%). O risco de neoplasias gástricas é o mais acentuado. **DISCUSSÃO:** O *STK11* codifica *LBK1*, proteína supressora de tumor. Diagnosticase SPJ pela presença de pólipos hamartomatosos via endoscopia/patologia. O aconselhamento genético medeia testagem e conduta, incluindo remoção dos pólipos como profilaxia. **CONCLUSÃO:** Melhores medidas profiláticas e terapêuticas são necessárias, assegurando qualidade de vida à paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Neoplasias Colorretais 2. Neoplasias Gástricas 3. Neoplasias de Mama 4. Síndrome de Peutz-Jeghers 5.

ANALYSIS OF THE RISK OF COLORECTAL CANCER FROM SUSPECTED PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer is the fourth most common cancer worldwide. Peutz-Jeghers syndrome is one of the known causes of this one and other neoplasms. **CASE REPORT:** Woman, 25 years old, reported abdominal pain, constipation and hematochezia. Breast cancer at 24. Reported dark spots during adolescence. Father, diagnosed with colorectal cancer, is a carrier of mutant *STK11*. Family history of colon and lung cancer. **RESULTS:** Using digital tools, the pedigree was constructed and the patient's risk of having undiagnosed colorectal cancer (0.07%) was calculated, in addition to the risk of developing this neoplasm if carrier (14.27%). The risk of gastric neoplasms is the most pronounced. **DISCUSSION:** *STK11* encodes *LBK1*, a tumor suppressor protein. *PJS* is diagnosed by the presence of hamartomatous polyps via endoscopy/pathology. Genetic counseling mediates testing and management, including removal of polyps as prophylaxis. **CONCLUSION:** Better prophylactic and therapeutic measures are needed to ensure the patient's quality of life.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Colorectal Neoplasms 2. Stomach Neoplasms 3. Breast Neoplasms 4. Peutz-Jeghers Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal caracteriza-se como uma neoplasia maligna que se desenvolve no intestino grosso, localizando-se no cólon ou em sua porção final, reto¹. Variando de acordo com a região do Brasil e o sexo, esse tipo de câncer transita entre o segundo e terceiro mais comum na população² e o terceiro tipo de câncer mais comum do mundo, com cerca de 1,8 milhão de casos e mais 800.000 mortes por ano³. Grande parte desses tumores se iniciam com pólipos, que são lesões benignas que se dão na parede do intestino grosso, e apresentam como sintomas mais comuns: mudanças de hábitos intestinais injustificadas, presença de sangue vivo nas fezes, dor abdominal ou ao evacuar e afinamento das fezes. Ademais, são fatores de risco para essa condição a má alimentação, a constipação intestinal - devido ao contato prolongado das fezes com as paredes do intestino - e a presença de pólipos, além de fatores genéticos⁴, sendo que o diagnóstico é feito através de uma biópsia colonoscópica, na qual as lesões são biopsiadas para análise histopatológica⁵.

O gene *STK11* é responsável por codificar uma proteína pertencente à família das quinases responsável por um papel de supressão tumoral, facilitando a apoptose, portanto, quando não está funcionando corretamente, há um quadro de proliferação de neoplasias no indivíduo afetado. Pessoas que herdaram a mutação de *STK11* tendem a desenvolver câncer colorretal devido a associação deste gene a polipose hamartomatosa do gastrointestinal, que é a presença de pólipos no trato gastrointestinal, geralmente assintomáticos, mas que podem malignizar com o tempo. Para essa síndrome, dá-se o nome de Peutz-Jeghers, nomeada em homenagem ao primeiro pesquisador a publicar sobre a síndrome⁶. Essa condição é autossômica dominante, com prevalência variando de 1:50.000 a 1:200.000

e o diagnóstico sintômico é feito por meio de sequenciamento de DNA, solicitado pelo profissional de acordo com o histórico familiar⁷.

Nesse sentido, o uso de ferramentas de bioinformática como ASK2ME, o software Qcancer e a plataforma Invitae permitem a estimativa do risco de uma paciente suspeita de portar a mutação no gene *STK11* a desenvolver câncer colorretal e outras neoplasias, de extrema importância para a escolha de condutas profiláticas e terapêuticas, além de auxiliarem tanto o geneticista quanto o paciente a lidarem psicossocialmente com a situação.^{9,10}

RELATO DE CASO

R.J., mulher, 25 anos, negra, medindo 1,52 metros e pesando 61 kg. Relata dor abdominal em cólicas, constipação intestinal e hematoquezia. Nega tabagismo. Etilista, ingerindo cerca de 4 latas de cerveja nos finais de semana. Procura consulta de aconselhamento genético para investigar possíveis mutações genéticas devido ao histórico de neoplasias na família. Relata diagnóstico de carcinoma lobular in situ de mama aos 24 anos. Relata que durante a adolescência, apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos, reduzindo à medida que envelheceu. Avô paterno, falecido aos 77 anos, diagnosticado com tumor de cólon. Pai, 55 anos, diagnosticado aos 43 anos com câncer colorretal, apresentou teste genético positivo para mutação de *STK11*. Tia paterna, 61 anos, diagnosticada com câncer de pulmão aos 58 anos.

RESULTADOS

Com o auxílio da plataforma digital *Invitae Family History Tool*, foi construído o heredograma da paciente (Figura 1). A partir de sua análise, é possível identificar a sua história familiar de neoplasias, que inclui câncer colorretal de seu pai, câncer de pulmão de sua tia paterna e câncer de cólon de seu avô paterno, além de uma história patológica pregressa de câncer de mama.⁸

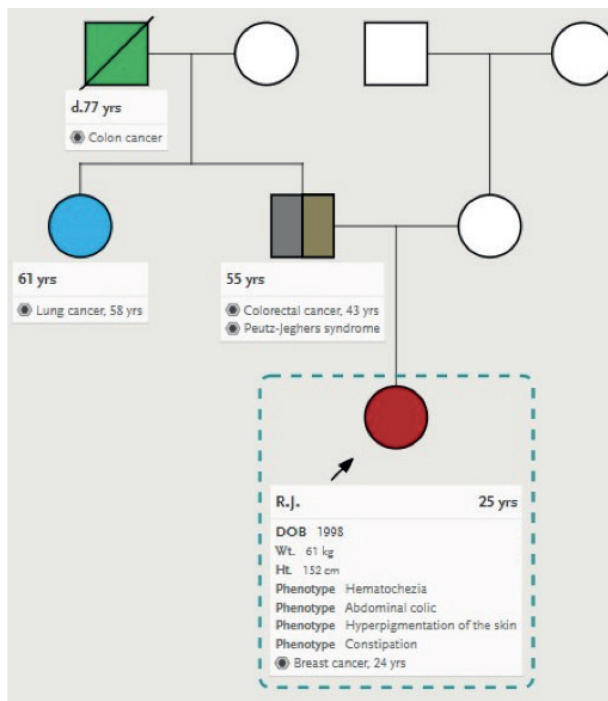


Figura 1. Heredograma de R.J., na qual observa-se uma história familiar de câncer no pai, tia paterna e avô paterno da paciente.

Fonte: Invitae Family History Tool⁹.

Utilizando-se da ferramenta QCancer, obteve-se o risco da paciente de possuir um câncer não diagnosticado, estimado a partir de fatores de risco e sintomas relatados. Utilizou-se do sexo, idade, consumo diário de álcool, histórico familiar de câncer gastrointestinal, dor abdominal, sangramento retal, cisto na mama, constipação, peso e altura da paciente para a estimativa. Vale ressaltar que o cálculo não considerou síndromes genéticas diagnosticadas na família, podendo gerar resultados subestimados.⁹

Observa-se um risco de 0,68% da paciente possuir um câncer não diagnosticado (Quadro 1), sendo o risco para o câncer colorretal, em específico, de 0,07%. Em contraposição, um indivíduo típico de mesma idade e sexo apresentaria um risco basal de 0,06%, explicitando um risco 11,3 vezes maior à R.J. (Quadro 2).⁹

Quadro 1. Risco de R.J. de possuir um câncer não diagnosticado, separado por tipos. Risco de não ter câncer: 99,32%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 0,68%.

Fonte: QCancer⁹.

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.32%
Any cancer		0.68%
	other	0.31%
	breast	0.24%
	colorectal	0.07%
	cervical	0.03%
	blood	0.02%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	ovarian	0%
	pancreatic	0%
	renal tract	0%
	uterine	0%

Quadro 2. Comparação de riscos de possuir um câncer não diagnosticado. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 0,68% com um risco relativo de 11,3 vezes maior ao paciente.

Fonte: QCancer⁹.

Your score	
Your QCancer [®] score	0.68%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.06%
Relative risk ^{**}	11.3
[*] 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.	

Por meio do software digital ASK2ME¹⁰, foram calculados os riscos específicos para desenvolvimento de diferentes neoplasias associadas à mutação do gene *STK11*. Após o fornecimento de dados como idade, gene mutado e história pregressa de câncer e cirurgias profiláticas, a ferramenta utiliza como base dados de literatura consagrada e compara graficamente os valores calculados com os encontrados na população de modo geral.¹⁰

Foram calculados riscos estimados para a paciente de 14,27% para desenvolvimento de câncer colorretal e 21,99% para desenvolvimento de câncer gástrico, em comparação aos riscos de 3,60% e 0,53%, respectivamente, encontrados na população de não portadores de mutação em gene *STK11* (Figura 3).¹⁰

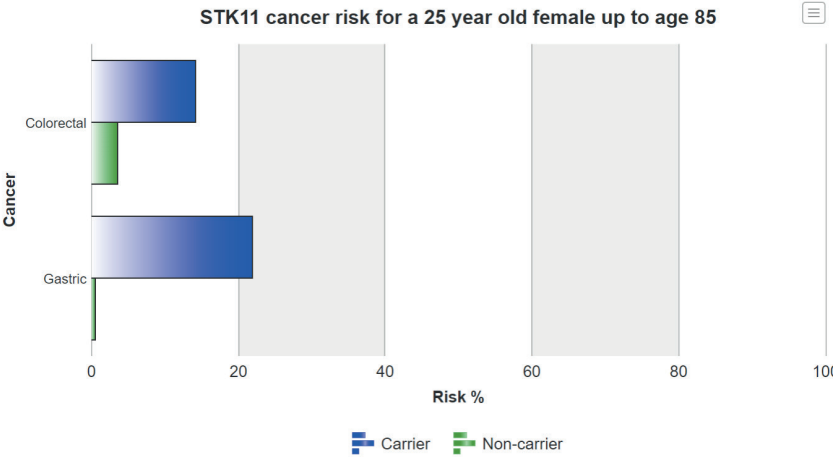


Figura 3. Gráfico-resumo do risco estimado da paciente de desenvolvimento de neoplasias colorretais e gástricas. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento dos cânceres colorretal e gástrico(carrier)

Fonte: ASK2ME¹⁰.

A imagem abaixo (Figura 4) traz uma comparação entre o risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal. É observado um risco de 4,58% aos 35 anos, 25,76% aos 55 e 35,51% aos 75 anos de idade de desenvolver câncer de mama para portadores de *STK11* mutado (Quadro 3).

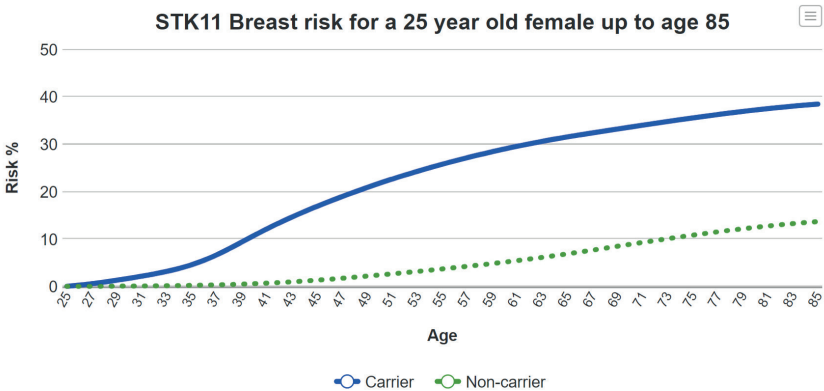


Figura 4. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal. Nota-se um aumento do risco ao longo dos anos.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 3. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Breast risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	1.71	0.05
35	4.58	0.21
40	10.76	0.57
45	16.87	1.31
50	21.75	2.4
55	25.76	3.67
60	28.98	5.11
65	31.51	6.85
70	33.57	8.85
75	35.51	10.78
80	37.18	12.44
85	38.42	13.66

Portadores da mutação apresentam um risco estimado maior ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal (Figura 5). Tal risco corresponde a 0,98% aos 35 anos, 8,91% aos 55 e 12,92% aos 75 anos de idade para portadores de *STK11* mutado (Quadro 4).¹⁰

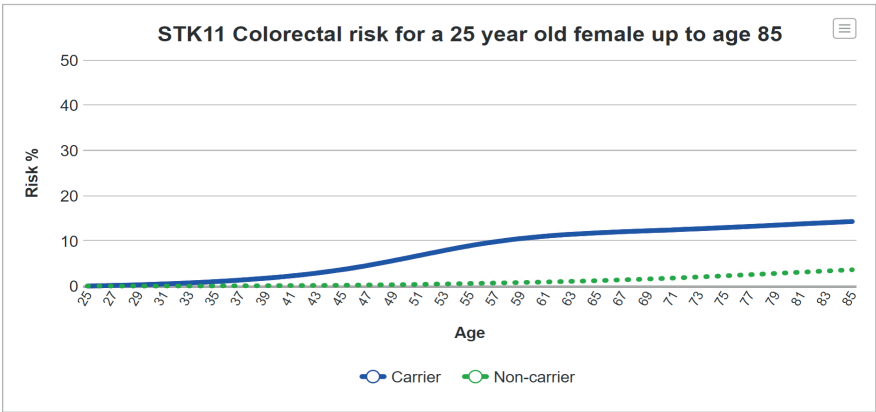


Figura 5. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 4. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal. Risco de 14,27% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Colorectal risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.36	0.01
35	0.98	0.04
40	1.97	0.09
45	3.64	0.17
50	6.17	0.32
55	8.91	0.56
60	10.78	0.84
65	11.76	1.19
70	12.32	1.66
75	12.92	2.26
80	13.6	2.93
85	14.27	3.6

Portadores da mutação apresentam um risco estimado maior ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal (Figura 6). Tal risco corresponde a 1,25% aos 35 anos, 10,5% aos 55 e 21,79% aos 75 anos de idade para portadores de *STK11* mutado (Quadro 5).¹⁰

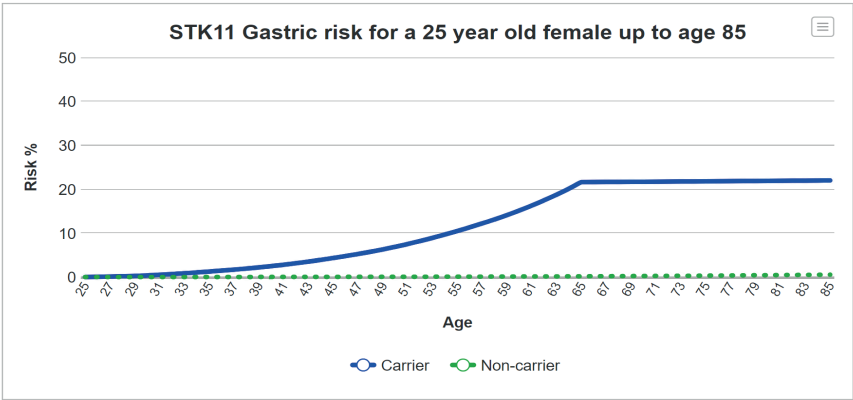


Figura 6. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal. Nota-se que o risco ao desenvolvimento de neoplasias gástricas aumenta progressivamente até os 65 anos de idade quando tal risco torna-se linear.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 5. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Gastric risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.37	0
35	1.25	0.01
40	2.49	0.02
45	4.34	0.03
50	6.89	0.05
55	10.5	0.08
60	15.18	0.12
65	21.63	0.16
70	21.69	0.23
75	21.79	0.32
80	21.89	0.43
85	21.99	0.53

A ferramenta ASK2ME, conjuntamente aos cálculos de risco, traz também recomendações de intervenção segundo diferentes fontes a fim de reduzir os riscos do desenvolvimento de determinadas neoplasias malignas associadas à Síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁰

Os procedimentos em geral incluem uma variedade de métodos de monitoramento. Para neoplasias mamárias, há a utilização de mamografia, ressonância nuclear magnética, exame físico e mastectomia redutora de risco. No caso das neoplasias cervicais, é feito o exame preventivo de colo de útero, exame pélvico e ultrassonografia transvaginal. Já para neoplasias colorretais, é indicada a colonoscopia, enquanto para neoplasias gerais são realizados exames sorológicos. As neoplasias pulmonares são abordadas por meio de mudanças nos hábitos de vida. Para neoplasias ovarianas, são feitos exame pélvico e ultrassonografia transvaginal, enquanto para neoplasias pancreáticas, utiliza-se a ultrassonografia endoscópica. As neoplasias de intestino delgado são examinadas por meio de endoscopia por cápsula de vídeo e enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Neoplasias gástricas são investigadas com esofagogastroduodenoscopia, e para neoplasias uterinas, é recomendado o exame preventivo de colo de útero, exame pélvico e ultrassonografia transvaginal (Quadros 6, 7, 8, 9 e 10).¹⁰

Quadro 6. Intervenções para redução do risco de câncer de mama em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Intervention	NCCN	Esmo	Tung	Grafteo
Breast				
Mammogram	Start at 25, annually	Start at 30. Repeat annually	NA	Start at 50. Repeat annually alternating with mammogram q6 months
MRI	Start at 25. Repeat annually	Start at 20. Repeat annually	NA	Start at 25, annually
Physical Exam	Start at 25. Repeat q 6 months	Start at 20- 25. Repeat q 6- 12 months	NA	Start at 18. Repeat monthly
Risk-Reducing Mastectomy	NA	Consider	NA	NA

Quadro 7. Intervenções para redução do risco de câncer de cérvix uterino em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Cervix				
Pap Smear	Start at 18-20, annually	NA	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Pelvic Exam	Start at 18- 25. Repeat annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider	NA	NA	Consider

Quadro 8. Intervenções para redução do risco de câncer colorretal, geral e pulmonar em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Colorectal				
Colonoscopy	Start at late teens. Repeat q 2-3y	Start at late teens. Repeat q 2-3y	NA	Start at 8. If Polyps are detected, continue q 3y until 50; if not, repeat at 18 then q 3y until 50 and q 1-2y thereafter
General				
Laboratory	NA	NA	NA	Complete blood count and liver function starting at age 10
Lung				
Lifestyle Changes	Provide education about symptoms and smoking cessation	Counseling to reduce lung cancer risk	NA	NA

Quadro 9. Intervenções para redução do risco de câncer de ovário, pâncreas e intestino delgado em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Ovary				
Pelvic Exam	Start at 18-20, annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider at 18-20	NA	NA	Consider
Pancreas				
EUS or MR-MRCP (Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography)	Start at 30-35. Repeat q 1-2y	Start at 30. Repeat q1- 2y	NA	Start at 18- 20, repeat q 1- 2y
Small Intestine				
Video Capsule Endoscopy	NA	NA	NA	Start at 8. If Polyps are detected, continue q 3y; if not, repeat at 18
CT or MRI Enterography	Start at 8- 10. Follow up based on findings	NA	NA	Consider as an option

Quadro 10. Intervenções para redução do risco de câncer de estômago e útero em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Stomach				
Esophagogastroduodenoscopy	Start at late teens. Repeat q 2-3y	Start at late teens. Repeat q 2-3y	NA	Start at 8 . If Polyps are detected, continue q 3y until 50; if not, repeat at 18 then q 3y until 50
Uterus				
Pap Smear	Start at 18- 25. Repeat annually	NA	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Pelvic Exam	Start at 18- 25. Repeat annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider at 18-20	NA	NA	Consider

DISCUSSÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição clínica rara, que surge de mutações do gene *STK11*, a qual predispõe o paciente ao desenvolvimento de neoplasias malignas em diferentes órgãos¹¹. O gene *STK11* é responsável por codificar uma proteína hepática, a proteína quinase B1 (serina-treonina quinase do fígado, LKB1), a qual atua como uma supressora de tumor, estando envolvida na resposta ao dano do DNA¹². A LKB1 participa da via de sinalização P13K/AKT/mTOR, com o papel de ativação da AMPK, a qual inibe o complexo mTORC1^{13;14}. O complexo mTORC1 regula os eventos que estão relacionados com o desenvolvimento das células cancerosas, estimulando o crescimento e a proliferação celular. Sabe-se que alterações nesta via podem favorecer o desenvolvimento de neoplasias pelo descontrole da multiplicação celular e mecanismo de evasão da apoptose¹⁵. Nesse caso, a mutação no gene *STK11* culmina no defeito da produção da LKB1, a qual não consegue ativar a MPKA, que, por sua vez, não inibe o complexo mTORC1, criando um ambiente que favorece a oncogênese. Nesse sentido, o histórico familiar de neoplasias descrito, bem como o diagnóstico de câncer de mama na paciente, são fatores que levam a uma suspeita do defeito hereditário no gene em questão, uma vez que indivíduos que sejam portadores do gene *STK11* mutado possuem predisposição aumentada ao desenvolvimento de diferentes tumores¹¹.

A SPJ afeta igualmente homens e mulheres e possui uma alta penetrância em indivíduos acima de 30 anos de idade. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com a síndrome possuem histórico familiar de SJP, enquanto os outros casos são associados a mutações *de novo*¹⁶. No caso da paciente, o histórico familiar positivo de SJP aumenta a probabilidade de que a mesma seja afetada.

O diagnóstico da SPJ baseia-se na investigação da presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos e/ou pigmentação perioral ou bucal ou histórico familiar de SPJ¹¹.

A paciente em questão apresentou pequenas manchas escuras nas narinas, dedos e lábios na adolescência, além de possuir como fator de risco um familiar com resultado positivo para mutação de *STK11*. Uma vez definida uma alta suspeição, deve-se confirmar a presença dos pólipos hamartomatosos por meio de endoscopia e colonoscopia com biópsia excisional para definição do padrão histológico característico, podendo-se considerar o uso de enterografia por tomografia computadorizada/ressonância magnética (entero-TC/RM). Deve-se associar também, quando disponível, a testagem de mutação do gene *STK11*. Já a conduta se faz por meio dos exames de esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia para a remoção dos pólipos, em geral com tamanho acima de 0,5 ou 1 cm de diâmetro. Em situações em que há o agravamento do caso, como alterações neoplásicas nos pólipos, pode ser necessário a realização de colectomia. A endoscopia intraoperatória é o procedimento recomendado para a remoção de pólipos quando ocorre a intussuscepção do intestino delgado - entrada de um segmento do intestino dentro de outro segmento adjacente - pois permite a remoção precisa dos pólipos¹⁷.

O rastreio de neoplasias mais comumente associadas, ainda apresentando divergências na literatura, é dado pela realização de endoscopia e colonoscopia (ou endoscopia por cápsula endoscópica/enterografia) iniciando aos 8 anos, mantendo rastreio a cada 1-3 anos; rastreio de câncer de mama, colo de útero, ovário e endométrio a partir dos 18 anos; rastreio de câncer de testículo com palpação ao exame físico do nascimento até os 12 anos, acrescido à ultrassonografia caso ocorram alterações; rastreio de câncer de pâncreas com RM de abdome com colangioressonância magnética ou ultrassonografia endoscópica a partir de 30-35 anos de idade a cada 1-2 anos¹⁷.

O aconselhamento genético é uma ferramenta essencial no direcionamento de casos em que há suspeita ou confirmação de síndromes hereditárias, pois fornece uma gama de procedimentos, desde o esclarecimento sobre a síndrome até a necessidade ou não da realização de testes genéticos para o diagnóstico. A avaliação genética, apesar de não compor critério obrigatório para o diagnóstico, tem importante participação no manejo da SPJ, principalmente visando o aconselhamento genético e rastreio de outros familiares com risco de desenvolverem a condição. Para a paciente do caso, é indicada a testagem para mutação de *STK11* devido a presença de máculas hiperpigmentadas, características associadas à história familiar positiva¹⁸. Nesse sentido, é importante acolher a paciente durante o aconselhamento genético, tendo em consideração que a mesma pode apresentar alterações psicológicas, por não ter condições financeiras para realizar o teste genético, ou apresentar ansiedade ou um quadro de depressão, por temer o resultado do teste. Nesse caso, cabe ao médico conduzir a situação visando o bem-estar da paciente.¹⁸

Desse modo, o aconselhamento genético torna-se uma ferramenta de esclarecimento sobre os aspectos da síndrome para pacientes com suspeita de SJP, como o caso em questão, em que devem ser abordados todos os pontos mencionados na discussão, com o intuito de esclarecer o paciente a adotar a melhor conduta terapêutica caso confirmado o

CONCLUSÃO

Em resumo, observou-se um risco da paciente R.J. possuir um câncer colorretal não diagnosticado de 0,07% e, caso a suspeita de mutação do gene *STK11* se confirme, há um risco de 14,27% para o desenvolvimento dessa neoplasia. Entretanto, o risco mais conspícuo para essa paciente é de desenvolvimento de neoplasias gástricas, apresentando um risco relativo de 41,5, ou seja, 41,5 vezes mais chances de se desenvolver esse tipo neoplásico que um indivíduo típico. Nesse sentido, o aconselhamento genético possui papel essencial na identificação e manejo da Síndrome de Peutz-Jeghers ao solicitar o teste genético de *STK11* e definir a conduta adequada, baseada na realização de esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia para a remoção dos pólipos ou, em casos mais desenvolvidos, na realização de colectomia. Desse modo, deve-se aprofundar as pesquisas em torno da síndrome a fim de aprimorar as medidas profiláticas e terapêuticas, assegurando uma melhor qualidade de vida a todos os indivíduos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Câncer de intestino [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. [acessado 2023 Ago 6]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-intestino>
2. Câncer de cólon e reto — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. www.gov.br. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>
3. Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2020. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
4. Câncer de colon e reto | Pfizer Brasil [Internet]. www.pfizer.com.br. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/oncologia/cancer-de-colon-e-reto>

5. Nguyen M. Câncer colorretal [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastringestinal/c%C3%A2ncer-colorretal>
6. Genomika - Catálogo online de exames genéticos I Genomika Diagnósticos [Internet]. loja-genomika.einstein.br. [acessado 2023 Jul 16]. Disponível em: <https://loja-genomika.einstein.br/exames/707878/>
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. American Journal of Gastroenterology. 2015 Feb;110(2):223–62.
8. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
9. Qcancer(female) [Internet]. qcancer.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/index.php>
10. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>
11. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jun 25;59(7):975–86.
12. Zyla RE, Hahn E, Hodgson A. Gene of the month: *STK11*. Journal of Clinical Pathology. 2021 Sep 3;74(11):681–5
13. Thomson DM, Porter BB, Tall JH, Kim H-J, Barrow JR, Winder WW. Skeletal muscle and heart LKB1 deficiency causes decreased voluntary running and reduced muscle mitochondrial marker enzyme expression in mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2007 Jan;292(1):E196–202.
14. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, et al. Systemic Treatment with the Antidiabetic Drug Metformin Selectively Impairs p53-Deficient Tumor Cell Growth. Cancer Research. 2007 Jul 15;67(14):6745–52.
15. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005 May 31;102(23):8204–9.
16. Hernan I, Roig I, Martin B, Gamundi MJ, Martinez-Gimeno M, Carballo M. De novo germline mutation in the serine-threonine kinase STK11/LKB1 gene associated with Peutz-Jeghers syndrome. Clinical Genetics. 2004 Jun 16;66(1):58–62.
17. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. American Journal of Gastroenterology. 2015 Feb;110(2):223–62.
18. C. Richard Boland, Idos G, Durno C, Giardiello FM, Anderson JC, Burke CA, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2022 Apr 26;117(6):846–64.

CÂNCER DE COLORRETAL: UMA ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA SOBRE UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Ana Carolina Rodrigues Reisen

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

Ester dos Santos Garcindo

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

Maria Luísa Rodrigues Oliveira Roque

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal (CCR) é um tipo de câncer que se desenvolve no cólon ou no reto e é um dos mais comuns dentre os diversos tipos de cânceres conhecidos. **RELATO DE CASO:** Paciente de 33 anos do sexo masculino, tabagista, relata dor abdominal, constipação, perda de apetite, abulia, fezes finas e hematoquezia. **RESULTADOS:** O paciente possui um risco relativo de ter cânceres ainda não diagnosticados de 80,5. Além disso, o risco de ocorrência, respectivamente, em portadores do gene e não portadores, para câncer colorretal, 40,15% e 4,26%. **DISCUSSÃO:** Análise de testes genéticos para identificação de genes associados à doença viabilizando o aconselhamento genético, e exames de rastreio que auxiliam no diagnóstico e prevenção. **CONCLUSÃO:** O paciente S.P tem uma mutação genética que aumenta o risco de câncer colorretal e outros tipos de câncer. A identificação precoce e o manejo adequado são essenciais.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colorretal 1. Fatores de Risco 2. MSH1 3. Mutação Genética 4. Testagem 5.

COLORECTAL CANCER: A CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF A CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is a type of cancer that develops in the colon or rectum and is one of the most common among the various types of cancers known. **CASE REPORT:** A 33-year-old male patient, smoker, reports abdominal pain, constipation, loss of appetite, apathy, thin stools, and hematochezia. **RESULTS:** The patient has a relative risk of having undiagnosed cancers of 80.5. In addition, the risk of occurrence, respectively, in gene carriers and non-carriers, for colorectal cancer, 40.15% and 4.26%. **DISCUSSION:** Analysis of genetic tests to identify genes associated with the disease, enabling genetic counseling, and screening tests that assist in diagnosis and prevention. **CONCLUSION:** Patient S.P. has a genetic mutation that increases the risk of colorectal cancer and other types of cancer. Early identification and appropriate management are essential. **KEYWORDS:** Colorectal cancer 1. Risk Factors 2. MSH1 3. Mutation genetics 4. Testing 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é um dos mais comuns dentre os diversos tipos de cânceres conhecidos.¹ Sua incidência aumenta com a idade, embora nos últimos anos tenha ocorrido uma diminuição na incidência de CCR em indivíduos com mais de 50 anos e um aumento naqueles com menos de 50 anos.² Genética e fatores ambientais interagem definindo o risco de desenvolvimento de CCR, sendo reconhecido além do envelhecimento outros fatores desfavoráveis como obesidade, tabagismo e falta de exercício físico.^{3,4}

O diagnóstico é feito através de colonoscopia, que complementa achados radiológicos duvidosos e permite definir a região de instalação do tumor.¹ Biópsia deve ser realizada para definir as características histológicas da lesão, auxiliando na escolha do tratamento neoadjuvante pré-operatório.¹

Diversos genes estão envolvidos no CCR, determinando subtipos com aspectos morfológicos e histológicos diferentes, dentre os principais, estão os genes envolvidos na síndrome de Lynch, na polipose dos tipos adenomatosa, hamartosa e serrilhada.⁵

O rastreamento do CCR é importante, pois as lesões permanecem um longo período assintomáticas.^{1,6} Por isso, na maioria dos países, recomenda-se colonoscopia a partir dos 50 anos.⁶ Paralelamente a isso, na prevenção primária e secundária recomenda-se a prática regular de atividade física, a interrupção do uso de cigarro e uma dieta rica em fibras.⁴

RELATO DE CASO

S.P, homem, 33 anos, medindo 1,79 metros e pesando 77kg. Relata dor abdominal, constipação, perda de apetite, abulia, fezes finas e hematoquezia. Há 6 meses, realizou colonoscopia, sendo identificado tumor no cólon esquerdo. Relata tabagismo, cerca de 10 cigarros por dia há cerca de 9 anos. Nega etilismo. Relata que sua avó materna faleceu aos 55 anos, diagnosticada aos 49 anos com câncer colorretal. Mãe, 52 anos, diagnosticada aos 48 com câncer colorretal. Mãe apresenta teste genético com mutação positiva para o

gene *MSH1*. Tio materno, 56 anos, diagnosticado aos 53 com câncer de cólon. Irmão, 16 anos, sem alterações conhecidas.

RESULTADOS

O heredograma do paciente (Figura 1) foi montado utilizando o software “Invitae Family History Tool”.

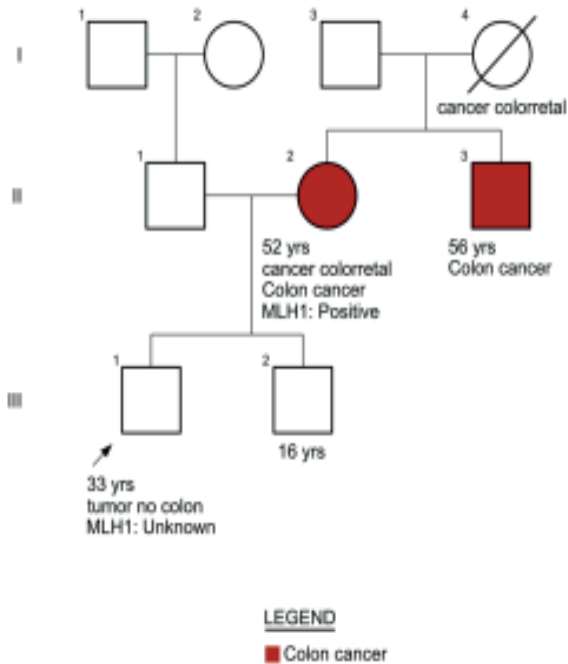


Figura 1: Heredograma do paciente. Nota-se rica história familiar de câncer colorretal e presença da mãe com mutação para o gene *MSH1*.

Fonte: INVITAE.²⁵

A imagem abaixo (Quadro 1) mostra resultados da probabilidade estimada de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer com base nas informações do histórico familiar. Os resultados foram obtidos por meio da utilização da plataforma “Qcancer”, que utiliza algoritmos e dados epidemiológicos para calcular o risco individualizado de câncer com base nas informações fornecidas. Tais dados referem-se ao risco de 4,83% do paciente desenvolver um câncer ainda não identificado e, correspondentemente, uma chance de 95,17% de estar limpo. Fica evidente, também, que os dados para a probabilidade do paciente desenvolver câncer colorretal é prevalente, sendo de 3,66%. Enquanto os dados relativos a outros cânceres, sangue, pancreático, gastroesofágico, testicular, trato renal, pulmão e próstata, respectivamente, possuem risco de 0,93%, 0,11%, 0,06%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0% e 0%.²⁶

Quadro 1. Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Risco de não ter câncer: 95,17%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 4,83%.

Fonte: “QCancer”.²⁶

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		95,17%
Qualquer câncer		4,83%
	Colorretal	3,66%
	Outro	0,93%
	Sangue	0,11%
	Pancreático	0,06%
	Gastroesofágico	0,03%
	Testicular	0,02%
	Trato Renal	0,01%
	Pulmão	0%
	Próstata	0%

Uma pessoa típica, sem sintoma, doença prévia ou histórico familiar importante, tem 0,06% de risco de ter um câncer ainda não diagnosticado. Enquanto o paciente em questão possui o risco de 4,83% de possuir cânceres ainda não diagnosticados. Além de possuir um risco relativo de 80,5% de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados (Quadro 2).²⁶

Quadro 2. Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 4,83% com um risco relativo de 11,3 vezes maior ao paciente.

Fonte: QCancer.²⁶

A pontuação do paciente no QCancer	4,83%
A pontuação de uma pessoa típica com a mesma idade e sexo *	0,06%
Risco Relativo **	80,5

* Isso é derivado de todas as pessoas da idade e sexo do paciente sem nenhum sintoma, doença anterior ou histórico familiar.

** O risco relativo do paciente é o risco relativo do paciente dividido pelo risco da pessoa típica.

O software “ASK2ME” calculou o risco para ocorrência de cânceres colorretal, cerebral, gástrico, pancreático, de intestino delgado, de trato urinário e de bexiga urinária, para portadores e não-portadores de *MLH1*, demonstrando associação extremamente significativa para o câncer colorretal (Figura 2). Nesse âmbito, considerando-se as especificações supracitadas, o risco de ocorrência, respectivamente, em portadores do gene e não portadores, para câncer colorretal, 40,15% e 4,26%, gástrico, 28,42% e 0,91%, pancreático, 6,79% e 1,33%, de intestino delgado, 9,56 e 0,25%, de trato urinário, 6,46% e 1,8%, e bexiga urinária, 7,94% e 3,16%.²⁴

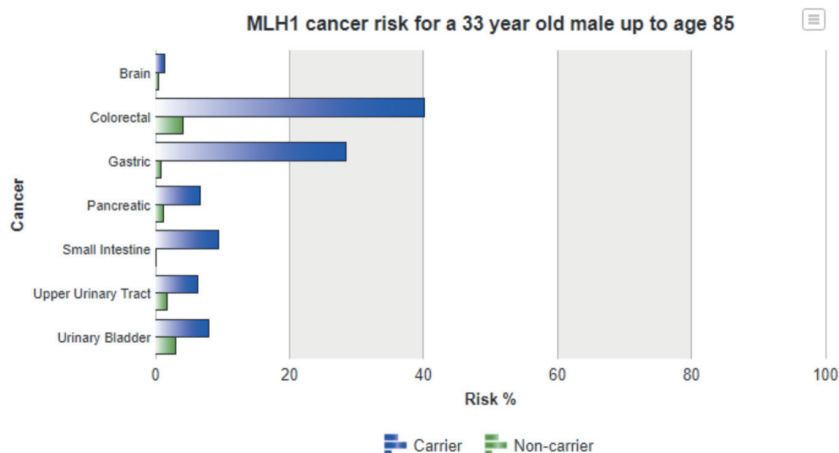


Figura 2: Risco de desenvolver câncer colorretal para um homem portador de mutação de *MLH1* de 33 anos até 85 anos.

Fonte: ASK2ME.²⁴

Um paciente portador do gene *MLH1* apresenta um aumento de risco de 0%, aos 33 anos de idade, para 40,15%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer colorretal. Já os pacientes que não são portadores do gene *MLH1* apresentam um aumento de 0%, aos 33 anos de idade, para 4,26%, aos 85 anos de idade, da probabilidade de desenvolver câncer de mama (Figura 3).²⁴

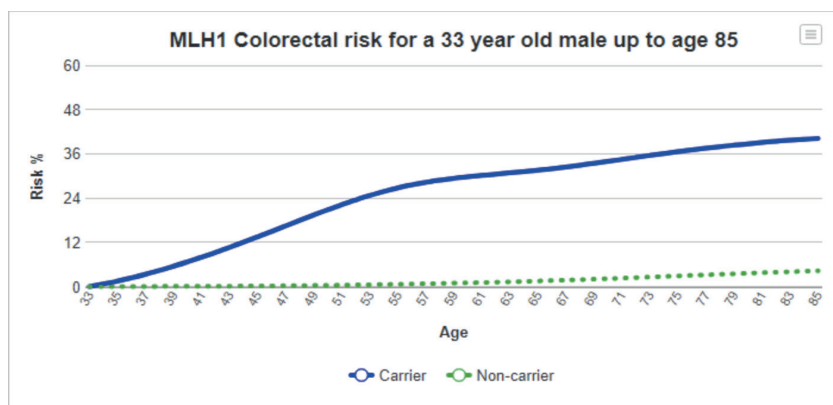


Figura 3. Risco de desenvolvimento de câncer de colorretal pelo paciente se ele for portador de *MLH1* (azul) ou não (verde) de acordo com a idade, entre 33 e 85 anos.

Fonte: ASK2ME.²⁴

DISCUSSÃO

Os cânceres de cólon e reto são tumores malignos de origem adenoepitelial, acometendo inicialmente o tecido epitelial do intestino e depois alcançando tecidos adjacentes, nódulos linfáticos próximos e, após atingirem a corrente sanguínea, órgãos distantes^{1,5}. Os tumores do lado direito do cólon cursam com anemia por deficiência de ferro, enquanto os do lado esquerdo cursam com alterações no padrão das fezes, tornando-se afiladas e escuras, hematoquezia e alternância entre diarreia e constipação.^{1,6} O CCR também é relacionado a emagrecimento, anorexia e astenia, fadiga, angina de peito e palpitações.¹

Na maioria dos casos de CCR (70%-90%), ocorre desenvolvimento no modelo adenoma-carcinoma-metástase, no qual as células-tronco do fundo das criptas intestinais adquirem características aberrantes, configurando inicialmente um pólipó adenomatoso benigno que evolui para um CCR em um período de 10 a 15 anos.²

Os métodos de rastreio mais comuns são a colonoscopia e a pesquisa de sangue nas fezes.⁶ Durante a colonoscopia, os pólipos do cólon podem ser removidos e as biópsias obtidas.⁶ A recomendação é que o rastreamento se inicie aos 50 anos em indivíduos que não tem histórico familiar de cólon ou reto.⁶ No caso de um parente de primeiro grau diagnosticado com câncer de cólon ou reto, o rastreamento deve começar 10 anos antes do diagnóstico da pessoa em questão.⁶

Com base no sistema TMN, o estadiamento do câncer colorretal é resumido da seguinte forma: Estádio I: o tumor está confinado à mucosa (IA), ou à camada muscular do cólon ou do reto (IB); Estádio II: o tumor está confinado à serosa que reveste o cólon ou reto (IIA) ou que atingiu órgãos vizinhos (IIB); Estádio III: ocorre comprometimento dos linfonodos regionais ao cólon ou reto, variando quanto à quantidade de linfonodos acometidos, poupando ou não órgãos/estruturas adjacentes (IIIA a IIIC); Estádio IV: ocorre comprometimento de órgãos à distância, variando conforme a quantidade de sítios acometidos (IVA a IVB) e se há ou não comprometimento peritoneal (IVC).⁷

Para o tratamento, a cirurgia tem o objetivo de remover todo o crescimento do tumor com margens cirúrgicas limpas.⁶ Como a maioria dos CCRs se desenvolve a partir de pólipos preexistentes, a remoção de pólipos resulta na diminuição da incidência de CCR.⁵ A quimioterapia pós-operatória tem potencial de reduzir a recorrência e é o tratamento de escolha para a doença disseminada, embora em alguns casos a cirurgia possa ser usada para remover as metástases.⁶ O câncer de colo e o câncer de reto apresentam diferenças como por exemplo o uso da radioterapia, que é fundamental no tratamento do câncer retal e de utilidade limitada no câncer de cólon.⁶

Recomendam-se abordagens diferentes de acordo com o estágio do tumor.⁷ No estágio I, no qual o paciente tem alta probabilidade de cura, não se indica tratamento adjuvante, apenas a ressecção cirúrgica.⁷ No estágio II, além da ressecção cirúrgica, é

realizada discussão quanto a quimioterapia adjuvante de acordo com a estratificação de risco. No estágio III, após a ressecção cirúrgica, segue-se quimioterapia adjuvante por 3 a 6 meses a depender do risco de recidiva.⁷ No estágio IV, priorizam-se tratamentos sistêmicos tais como a quimioterapia.⁷ Vale ressaltar que mesmo em estágio avançado da doença, grande parte dos pacientes apresentam benefício de tratamento cirúrgico em algum momento do tratamento.⁷

Existem muitos fatores de risco para o CCR, sendo os principais a idade e o histórico familiar.⁶ 10% a 20% de todos os pacientes com CCR apresentam história familiar positiva e ~5% de todos os casos de CCR estão ligados a uma síndrome hereditária conhecida de CCR detectável por teste de linhagem germinativa.² Doenças inflamatórias do intestino e enterite regional também aumentam a chance de desenvolvimento de CCR.^{2,6}

Diversos estudos indicam que atividade física, uso diário de aspirina e vitamina D com cálcio parecem ter um efeito protetor, bem como aumento do consumo de fibras, vegetais e frutas e redução do consumo de carne, que mostra redução do risco de câncer especialmente na parte esquerda.^{4,6}

O CCR é dividido em dois grandes grupos de acordo com a sua manifestação: poliposo e não-poliposo.⁵ Identificar os genes associados ao grupo não-poliposo tem se mostrado desafiador devido à ausência de genes importantes de alta penetrância e pela complexidade de se estabelecerem associações causais levando em consideração também os fatores de risco de vida e ambientais.⁵ Dentre os genes conhecidos, destacam-se os codificadores de proteínas que atuam no reparo mismatch: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2S* e *EPCAM*.⁵

Já o tipo poliposo pode ser dividido em 4 classes: adenomas, hamartomas, mistos e serrilhados.⁵ Os genes relacionados aos adenomas podem ser dominantes, como *APC*, *POLE* e *POLD1* ou recessivos, como *MUTYH* e *NTHL1*.⁵ Os genes relacionados aos hamartomas são *STK11*, *SMAD4*, *BMPR1A* e *PTEN*. Mutações em *GREM1* e *RNF43* são responsáveis, respectivamente pelo desenvolvimento de pólipos mistos e serrilhados.⁵

No relato apresentado o paciente apresenta mutação em *MLH1*, ou seja, Lynch positivo, o que significa um aumento no risco para outros tipos de câncer colorretal, como câncer de estômago, intestino delgado e trato urinário.⁶

A realização de testes genéticos desempenha um papel crucial no diagnóstico precoce, no tratamento personalizado e no gerenciamento do risco dessa doença.⁸ No entanto, diversos fatores podem afetar a acessibilidade e a implementação desses testes, incluindo alterações psicológicas pessoais, discriminações socioeconômicas, dificuldades na realização dos exames e possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho.⁹

Uma das preocupações que podem surgir ao considerar testes genéticos para câncer colorretal é o impacto psicológico que o resultado pode ter.¹⁰ Ansiedade e depressão são comumente relatadas em pessoas que se submetem a esses testes, especialmente quando há histórico familiar da doença.¹⁰ O medo de receber um resultado positivo pode

ser avassalador e desencadear preocupações sobre o futuro, bem como a possível transmissão genética para a próxima geração.¹⁰ É essencial que os profissionais de saúde estejam preparados para fornecer apoio emocional e aconselhamento adequado durante todo o processo de teste e diagnóstico.¹⁰

Além das questões emocionais, as disparidades socioeconômicas podem influenciar significativamente a realização dos testes genéticos para câncer colorretal.⁹ A falta de acesso a serviços de saúde adequados, incluindo exames genéticos, pode ser um desafio para indivíduos de comunidades marginalizadas ou com recursos limitados.⁹ Isso pode resultar em atrasos no diagnóstico e tratamento, diminuindo as chances de sobrevivência e a eficácia dos cuidados.⁹ É crucial promover políticas de saúde que visem reduzir essas desigualdades, garantindo que todos tenham acesso igualitário a testes genéticos e tratamentos adequados.⁹

As dificuldades específicas relacionadas à realização dos exames genéticos também podem ser um obstáculo significativo para algumas pessoas.¹¹ Estes testes requerem procedimentos específicos, como coleta de amostras de sangue ou saliva, que precisam ser feitos em centros especializados.¹¹ Para aqueles que vivem em áreas remotas, com falta de acesso a serviços de saúde especializados, a realização desses exames pode ser especialmente desafiadora.¹¹ A falta de conhecimento sobre os testes genéticos e a baixa literacia em saúde também podem dificultar a conscientização e o acesso adequado a esses serviços.¹¹

Outra preocupação é a possível discriminação que as pessoas podem enfrentar ao se submeterem a testes genéticos para câncer colorretal.¹² As informações genéticas podem ter implicações significativas em várias áreas da vida, incluindo emprego e seguro saúde.¹² O medo de discriminação no local de trabalho, como ser recusado em uma promoção ou ser demitido com base em informações genéticas, pode levar à relutância em buscar testes genéticos.¹² É importante promulgar leis e políticas que protejam os indivíduos de discriminação com base em informações genéticas, garantindo a privacidade e a confidencialidade dos resultados dos testes.¹²

Por fim, as possíveis dificuldades de inserção no mercado de trabalho também podem afetar a decisão de realizar testes genéticos para câncer colorretal.¹² Algumas pessoas podem temer que um resultado positivo possa prejudicar suas perspectivas de emprego ou limitar suas oportunidades profissionais.¹² No entanto, é importante lembrar que a maioria das leis de proteção de emprego, como a Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde (HIPAA) nos Estados Unidos, proíbe a discriminação com base em informações genéticas.¹³

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca a importância de adotar medidas de prevenção, detecção precoce e acesso ao tratamento para garantir um controle adequado do câncer colorretal. Dentro dessas medidas, a detecção precoce é particularmente enfatizada, pois quanto mais cedo o câncer for identificado, melhores serão as perspectivas

de tratamento e cura.²⁰ Em uma elaboração do INCA com base na *U.S. Preventive Services Task Force, 2016*; o perfil epidemiológico de risco para câncer de colorretal foi classificado da seguinte forma (Quadro 3): ¹⁴

Quadro 3. Classificação de risco para câncer colorretal.

Fonte: *Deteção Precoce do Câncer MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).*¹⁴

Médio risco	Homens e mulheres de 50 a 75 anos sem história pessoal ou familiar de câncer de intestino
Alto risco	Homens e mulheres com história familiar de câncer colorretal (incluindo síndromes hereditárias como polipose adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, entre outras), história pessoal de doença inflamatória do intestino ou história pessoal de câncer (intestino, ovário, útero ou mama)

Vários são os testes e métodos utilizados para o rastreio de CCR. Esses testes podem ser divididos em dois grupos principais:²¹

- Testes baseados em fezes: Esses testes são realizados para verificar sinais de câncer nas fezes. Eles são menos invasivos e mais fáceis de serem realizados, mas geralmente requerem uma frequência maior de repetição para uma detecção efetiva.²¹
- Exames visuais (estruturais): Esses exames examinam a estrutura do cólon e do reto em busca de áreas anormais. Eles podem ser realizados utilizando endoscópios, que são instrumentos com uma pequena câmera de vídeo na extremidade, ou por meio de exames de imagem especiais, como radiografias. Esses exames oferecem uma visão direta das possíveis alterações no intestino.²¹

A imagem abaixo (Quadro 4) apresenta os métodos mais comumente utilizados para o rastreamento do câncer colorretal, juntamente com suas características (U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE et al., 2016).²⁰

Quadro 4. Métodos e características dos exames para o rastreamento do câncer colorretal.

Fonte: *Deteção Precoce do Câncer* MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).¹⁴

Exames de rastreamento	Descrição
Sangue oculto nas fezes gualaco (g-FOBT)	identifica a presença de hemoglobina humana e animal, além de ser sensível à peroxidase proveniente de alimentos. Necessita restrição alimentar (carne vermelha e suplementos de vitamina C) nos três dias anteriores à coleta para evitar falsos-positivos.
Testes imunoquímicos fecais (FIT)	Utiliza anticorpos para a detecção da hemoglobina humana intacta ou os produtos da sua degradação nas fezes. pode ser qualitativo (para detecção da presença da hemoglobina) ou quantitativo (oferecendo resultado numérico da concentração de hemoglobina). Apresenta maior especificidade em comparação com o g-FOBT.
Colonoscopia	Permite a visualização do cólon e do reto. Requer menor frequência no rastreamento. O rastreio e a confirmação diagnóstica de casos com resultados positivos podem ser realizados durante o mesmo exame, já que é possível retirar as lesões (pólipos). É necessário preparo intestinal adequado e sedação.
Retossigmoidoscopia	Permite visualizar a parte final do intestino grosso, o sigmóide e o reto. Pode ser rígida (mais adequada para o exame retal) ou flexível (atingindo a parte inferior do cólon). Exige preparo, e, se necessário, sedação.

No Brasil, o rastreamento do câncer colorretal é atualmente estabelecido pelo Caderno de Atenção Primária sobre o Rastreamento (CAB 29). De acordo com as recomendações desse documento, é recomendado que pessoas com idade entre 50 e 75 anos realizem o teste de sangue oculto nas fezes a cada dois anos. Caso haja sinais e sintomas suspeitos ou alterações no teste de sangue oculto, é indicada a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia para uma avaliação mais detalhada.¹⁶

Como medida preventiva ao surgimento de CCR, vários estudos indicam que o uso regular de aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides, como ibuprofeno e naproxeno, está associado a um menor risco de câncer colorretal e pólipos. No entanto, esses medicamentos podem causar efeitos colaterais significativos, como irritação gástrica e sangramento, que podem superar os benefícios para a maioria das pessoas.¹⁸ Portanto, a maioria dos médicos não recomenda o consumo desses medicamentos apenas para prevenir o câncer colorretal. A decisão de usá-los deve ser individualizada, considerando a avaliação dos riscos e benefícios para cada paciente.¹⁷

A realização de cirurgias profiláticas para o câncer colorretal é uma ação que pode ser considerada em casos de alto risco, como em síndromes genéticas predisponentes ao câncer colorretal, como a síndrome de Lynch ou Câncer Colorretal Hereditário Não-

Poliposo (HNPCC).¹⁸ Nos casos em que pacientes sabidamente portadores do defeito genético herdado e sem câncer, existe controvérsia na realização ou não de uma colectomia total profilática (com anastomose íleo-retal), pois como a penetrância do gene que causa a doença está entre 80% e 90%, poderia estar operando um grupo de pacientes desnecessariamente.¹⁸ Há uma tendência mundial em não realizar cirurgia profilática, sendo a conduta mais aceita o seguimento rigoroso com colonoscopia anual ou bianual, iniciando-se na idade de 25 anos, além de endoscopia digestiva alta e exames de imagem abdominal e pélvica.¹⁸

A mutação genética que causa a síndrome de Lynch, responsável pelo aumento do risco de câncer colorretal, pode ser herdada de um dos pais, que também tem a síndrome, ou pode surgir espontaneamente na pessoa, sem histórico familiar. A herança é do tipo autossômica dominante, o que significa que basta ter um dos alelos mutados para manifestar a síndrome.¹⁹ Além da mutação genética, existem outros fatores que podem influenciar o desencadeamento da síndrome de Lynch, como a idade, o estilo de vida e o ambiente. A maioria dos casos de câncer colorretal associados à síndrome ocorre entre os 40 e os 50 anos, mas pode acontecer mais cedo ou mais tarde. Alguns hábitos, como fumar, consumir álcool, ter uma dieta rica em gordura e pobre em fibras, e levar uma vida sedentária, podem aumentar o risco de câncer. Além disso, alguns fatores ambientais, como a exposição a radiações ou substâncias químicas, podem danificar o DNA e contribuir para o surgimento de tumores.²⁰

A educação acerca dos sinais e sintomas do câncer colorretal, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de *MLH1*, é vital para o diagnóstico precoce da síndrome de Lynch, e para um melhor prognóstico. Uma forma de identificar uma família com risco de desenvolver a síndrome de Lynch é realizar um teste genético. O teste genético consiste na análise molecular do DNA para verificar alterações no gene *MLH1*. O teste genético pode ser indicado para pessoas que têm histórico familiar ou pessoal de CCR, como no paciente do caso, ou outros cânceres relacionados à síndrome, especialmente se ocorrerem em idade precoce ou em múltiplos órgãos.²¹

O teste genético pode ter vários benefícios para o paciente e sua família. Ele pode ajudar no diagnóstico precoce da síndrome, permitindo a adoção de medidas preventivas, como a realização de colonoscopias periódicas, como citado no quadro 4, a remoção de pólipos ou a cirurgia profilática. Ele também pode orientar a escolha da melhor terapia para o paciente, caso ele já tenha desenvolvido o câncer. Além disso, ele pode auxiliar no planejamento familiar, informando sobre o risco de transmissão da mutação para os filhos e possibilitando o uso de técnicas de reprodução assistida para evitar a passagem do alelo mutante *MLH1*.²¹

No entanto, o teste genético também pode apresentar algumas limitações e desafios. Ele pode não detectar todas as mutações possíveis nos genes relacionados à síndrome, gerando resultados falso-negativos ou inconclusivos. Ele também pode revelar mutações

cujo significado clínico ainda é desconhecido, gerando incertezas e ansiedade no paciente. Além disso, ele pode trazer implicações éticas, psicológicas e sociais para o paciente e sua família, como o estigma, a discriminação, a culpa ou o conflito em decorrência do histórico de câncer familiar. Por isso, é importante que o paciente receba um aconselhamento genético antes e depois do teste, para esclarecer suas dúvidas, expectativas e implicações do resultado.²¹

CONCLUSÃO

Com base nos resultados dos testes genéticos e no histórico familiar, fica evidente que o paciente apresenta uma susceptibilidade genética ao câncer colorretal. A mutação no gene *MLH1*, associada à síndrome de Lynch, aumenta o risco de desenvolvimento não apenas do câncer colorretal, mas também de outros tipos de câncer, como o câncer de estômago, intestino delgado e trato urinário.

O rastreamento e a detecção precoce são fundamentais para o manejo do câncer colorretal. Recomenda-se que pessoas com histórico familiar de câncer colorretal comecem o rastreamento mais cedo, cerca de 10 anos antes do diagnóstico do parente mais jovem. No caso desse paciente, devido ao histórico familiar e à mutação genética, é necessário um acompanhamento rigoroso, incluindo colonoscopias regulares e outros exames recomendados.

O tratamento do câncer colorretal depende do estágio da doença, mas geralmente envolve cirurgia para remover o tumor, seguida de quimioterapia adjuvante, se necessário. A decisão sobre o tratamento deve ser individualizada e considerar as características específicas do paciente.

A realização de testes genéticos desempenha um papel importante no diagnóstico precoce, no tratamento personalizado e no gerenciamento do risco de câncer colorretal. No entanto, existem desafios associados aos testes genéticos, como o impacto psicológico, as disparidades socioeconômicas, as dificuldades de acesso aos exames e a possível discriminação. É fundamental garantir o suporte emocional adequado, promover a igualdade de acesso aos testes genéticos e implementar políticas de proteção contra a discriminação com base em informações genéticas.

Em resumo, o caso do paciente S.P ressalta a importância da identificação de uma susceptibilidade genética ao câncer colorretal e a necessidade de um acompanhamento rigoroso, incluindo o rastreamento e o tratamento adequado. O suporte emocional, a conscientização sobre os testes genéticos e a redução das desigualdades no acesso aos cuidados de saúde são elementos essenciais para o manejo eficaz dessa condição.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. LIMA, Jéssica Ferreira de *et al.* CÂNCER COLORRETAL, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO: revisão de literatura. Arquivos do Mudi, Maringá, v. 23, n. 3, p. 315-329, 2019. Acesso em 20 julho de 2023.
2. LI, Jiexi; MA, Xingdi; CHAKRAVARTI, Deepavali; SHALAPOUR, Shabnam; DEPINHO, Ronald A.. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. Genes & Development, [S.L.], v. 35, n. 11-12, p. 787-820, jun. 2021. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.348226.120>. Acesso em 20 julho de 2023.
3. DEKKER, Evelien; TANIS, Pieter J; A VLEUGELS, Jasper L; KASI, Pashtoon M; WALLACE, Michael B. Colorectal cancer. The Lancet, [S.L.], v. 394, n. 10207, p. 1467-1480, out. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0). Acesso em 20 julho de 2023.
4. NCCN. Available from: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/col_orectal_screening.pdf. Acesso em 20 julho de 2023.
5. VALLE, Laura. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. Clinical Gastroenterology And Hepatology, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 809-819, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.148>. Acesso em 20 julho de 2023.
6. HARALDSDÓTTIR, Sigurdís; EINARSDÓTTIR, Hulda M.; SMÁRADÓTTIR, Agnes; GUNNLAUGSSON, Aðalsteinn; HÁLFDÁNARSON, Þorvarður R.. Krabbamein í ristli og endaparmi - yfirlitsgrein. Læknablaðið, [S.L.], v. 2014, n. 02, p. 75-82, 1 fev. 2014. Læknablaðið/The Icelandic Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.17992/ibl.2014.02.531>. Acesso em 25 julho de 2023.
7. Colon Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. Cancer.gov; 2022 [cited 2023 Jul 14]. Available from: https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq#_112. Acesso em 25 julho de 2023.
8. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. Cancer. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2540-50. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19991201)86:11+<2540::aid-cnrc11>3.0.co;2-8. PMID: 10630180. Acesso em 25 julho de 2023.

9. Gatto EM, Walker RH, Gonzalez C, Cesarini M, Cossu G, Stephen CD, Balint B, Rodríguez-Violante M, Jankovic J, Morgante F, Jinnah HA; Rare Movement Disorders Study Group of the International Parkinson Disease, Movement Disorders Society. Worldwide barriers to genetic testing for movement disorders. *Eur J Neurol*. 2021 Jun;28(6):1901-1909. doi: 10.1111/ene.14826. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33730413. Acesso em 25 julho de 2023.
10. Landsbergen KM, Prins JB, Brunner HG, Kraaijmaat FW, Hoogerbrugge N. Genetic testing for Lynch syndrome in the first year of colorectal cancer: a review of the psychological impact. *Fam Cancer*. 2009;8(4):325-37. doi: 10.1007/s10689-009-9239-7. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19330464; PMCID: PMC2771129. Acesso em 25 de agosto de 2023.
11. King E, Mahon SM. Genetic Testing: Challenges and Changes in Testing for Hereditary Cancer Syndromes. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Oct 1;21(5):589-598. doi: 10.1188/17.CJON.589-598. PMID: 28945723. Acesso em 25 de agosto de 2023.
12. Leslie M, Strauser DR, McMahon B, Greco C, Rumrill PD Jr. The Workplace Discrimination Experiences of Individuals with Cancer in the Americans with Disabilities Act Amendments Act Era. *J Occup Rehabil*. 2020 Mar;30(1):115-124. doi: 10.1007/s10926-019-09851-4. PMID: 31359226. Acesso em 25 de agosto de 2023.
13. Freedman RS, Cantor SB, Merriman KW, Edgerton ME. 2013 HIPAA Changes Provide Opportunities and Challenges for Researchers: Perspectives from a Cancer Center. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 1;22(3):533-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2155. PMID: 26832744. Acesso em 25 de agosto de 2023.
14. Detecção Precoce do Câncer MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acesso em 25 de agosto de 2023.
15. Colorectal Cancer Screening Tests I Sigmoidoscopy & Colonoscopy [Internet]. Cancer.org. 2019 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>. Acesso em 25 de agosto de 2023.
16. Rastreamento MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em 20 de julho de 2023.
17. Gajah Digital Marketing. Prevenção do câncer colorretal - Clínica de Oncologia e Infusão de Medicamentos [Internet]. Oncocentrocuritiba.com.br. 2023 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://www.oncocentrocuritiba.com.br/blog/prevencao-do-cancer-colorretal-2#:~:text=Muitos%20estudos%20mostraram%20que%20pessoas,de%20c%C3%A2ncer%20colorretal%20e%20p%C3%B>. Acesso em 20 de julho de 2023.
18. Valadão M, Castro S. Câncer colorretal hereditário. 2007 Jun 1 [cited 2023 Jul 14];34(3):193–200. Available from: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/HJ4httpNj8QbfVjjsNL974Xq/>. Acesso em 20 de julho de 2023.
19. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2004 Feb 18;96(4):261–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933058/>. Acesso em 20 de julho de 2023.

20. Lynch syndrome: MedlinePlus Genetics. medlineplus.gov. [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/lynch-syndrome#>. Acessado em 20 de julho de 2023.
21. Saúde FM e. Câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC) › Revisão de Artigos [Internet]. Fleury Medicina e Saúde. 2008. Available from: <https://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/cancer-colorretal-hereditario-nao-poliposo-hnpcc>. Acesso em 20 de julho de 2023.
22. DE GENÉTICA, Departamento ; SCHNEIDER, Nayê. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS ANÁLISE DO GENE MSH6 EM PACIENTES COM SÍNDROME DE LYNCH. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/117911/000967016.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2023.
23. Câncer colorretal: Fatores de risco e a importância do rastreamento | Vida Saudável [Internet]. Vida Saudável | Conteúdos produzidos pelo Hospital Israelita Albert Einstein | O blog Vida Saudável é produzido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, onde você encontra conteúdos sobre saúde em geral, bem-estar e qualidade de vida. 2023 [Acesso em 21 de Julho de 2023]. Available from: <https://vidasaudavel.einstein.br/cancer-colorretal-fatores-de-risco-e-a-importancia-do-rastreamento/>
24. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
25. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
26. Qcancer(female) [Internet]. qcancer.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/index.php>

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

João Victor de Azevedo Dutra

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

Letícia Carvalho Corrêa

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

Guilherme Agrizzi Altoé

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

Isa de Oliveira Rocha

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

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 von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome hereditária rara que aumenta o risco de desenvolver câncer renal e outras neoplasias vasculares. **RELATO DE CASO:** Homem, 36 anos, com tumores renais difusos e angioma de retina. Teste genético positivo para mutação no gene VHL. Irmão falecido aos 39 anos por câncer pancreático e filha de 11 anos com suspeita de feocromocitoma. **RESULTADOS:** risco de câncer ainda não diagnosticado de 0,1% e risco relativo de 1,1%. **DISCUSSÃO:** A predisposição à síndrome é causada por variantes genéticas hereditárias patogênicas no gene VHL. O manejo inclui ressonância magnética abdominal, cirurgia com base na “regra dos 3 cm” e tratamento quimioterápico sistêmico. **CONCLUSÃO:** O caso ressalta a importância do tratamento integrado e multidisciplinar e do cumprimento dos critérios de testagem e aconselhamento genético para o diagnóstico precoce e o

monitoramento adequado de familiares em risco.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Angioma de retina 2. Gene VHL 3. Tumores renais difusos 4.

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is a rare hereditary syndrome that increases the risk of developing kidney cancer and other vascular neoplasms.

CASE REPORT: Male, 36 years old, with diffuse kidney tumors and retinal angioma. Positive genetic test for mutation in the VHL gene. Family history of brother who died at age 39 from pancreatic cancer and 11-year-old daughter with suspected pheochromocytoma.

RESULTS: risk of undiagnosed cancer of 0.1% and relative risk of 1.1%. **DISCUSSION:** The predisposition to the syndrome is caused by inherited pathogenic genetic variants in the VHL gene. Prevention includes abdominal MRI every two years. Treatment includes surgery for kidney tumors, based on the “3 cm rule”, in addition to the possibility of systemic chemotherapy treatment. **CONCLUSION:** The case highlights the importance of an integrated and multidisciplinary treatment and compliance with the criteria for testing and genetic counseling for early diagnosis and adequate monitoring of family members at risk.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Retinal angioma 2. VHL gene 3. Diffuse renal tumors 4.

INTRODUÇÃO

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma condição genética dominante caracterizada pela presença de diversos tumores e cistos em várias partes do corpo. Essas manifestações clínicas podem ocorrer tanto em forma benigna, como cistos, quanto em forma maligna, como tumores cancerígenos. Essa doença tem um impacto sistêmico, afetando múltiplos sistemas do organismo.¹

A predisposição ao VHL é causada por variantes genéticas hereditárias no gene *VHL*, que são patogênicas. Este, altamente conservado ao longo da evolução, pertence à categoria de genes supressores de tumor e está localizado no braço curto do cromossomo 3 (*3p25.3*). A proteína VHL (pVHL) desempenha um papel significativo em diversas vias de sinalização e possui duas isoformas com atividade supressora de tumor. Uma de suas funções essenciais é promover a degradação dos “fatores induzíveis por hipóxia” (HIF), que desempenham um papel crucial na formação de várias lesões associadas à doença.¹

O VHL apresenta sintomas clínicos em mais de 90% dos indivíduos afetados antes dos 65 anos de idade, indicando um alto grau de penetrância. Os primeiros tumores geralmente se manifestam durante a adolescência. Em função de ser uma doença autossômica dominante, há uma chance de 50% da prole herdar a variante patogênica do gene VHL de um dos pais afetados. No entanto, em cerca de 20% dos casos, a variante patogênica é uma mutação de novo.¹

Devido à diversidade genética entre populações, existem incertezas em relação à prevalência e incidência da doença de Von Hippel-Lindau, visto que muitas estimativas são

baseadas em estudos de populações específicas com composições genéticas distintas. Estudos realizados em países europeus, como Dinamarca, Inglaterra e Alemanha, indicam uma incidência da doença de VHL variando entre 1 em 27.300 e 1 em 42.897, e uma prevalência entre 1 em 38.951 e 1 em 91.111. Os indivíduos afetados pela VHL frequentemente desenvolvem hemangioblastomas de retina e sistema nervoso central (SNC), carcinomas renais de células claras (RCC), feocromocitomas, tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNETs) e tumores do saco endolinfático.²

O fenótipo da doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é altamente variável em relação aos tipos de manifestações, idade do início da manifestação e carga tumoral. Sendo assim, é recomendado que pacientes com VHL e indivíduos predispostos a essa condição sejam submetidos a uma vigilância regular, a fim de possibilitar o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno.²

Embora o diagnóstico da VHL possa ser feito com base em critérios clínicos, em muitos casos, o diagnóstico é apoiado pela identificação de uma variante patogênica ou possivelmente patogênica no gene *VHL*. Conforme o consenso encontrado na literatura, em indivíduos com um parente de primeiro grau afetado pela VHL, o diagnóstico clínico (DC) pode ser feito quando o indivíduo apresenta pelo menos uma manifestação da doença. Em pacientes sem histórico familiar de VHL, o DC pode ser confirmado quando o paciente apresenta duas manifestações diferentes da VHL, sendo pelo menos uma delas um hemangioblastoma.³

Para pacientes com suspeita de doença de Von Hippel-Lindau (VHL) devido à presença de um feocromocitoma solitário ou paraganglioma, é recomendado iniciar a investigação genética em um departamento especializado em VHL. Para todos os outros pacientes com suspeita de VHL, é recomendado encaminhá-los ao departamento local de genética clínica.⁴

Nos casos em que uma variante clinicamente significativa é identificada em uma família, é recomendado realizar testes preditivos para os membros relevantes da família. O teste preditivo é recomendado para todos os parentes de primeiro grau de um portador de uma variante clinicamente significativa da VHL, independentemente da idade. O teste preditivo também pode ser realizado no período pré-natal, utilizando células obtidas por biópsia de vilosidades coriônicas, ou como um teste genético pré-implantação.⁵

RELATO DE CASO

R.S, homem, 36 anos, medindo 1,92 metros e pesando 90 kg. Procura aconselhamento genético após realizar ultrassom abdominal que identificou tumores renais difusos. Paciente relata que em consulta oftalmológica realizada há 1 mês, foi identificado um angioma de retina. Ao realizar teste genético, descobriu mutação no gene *VHL*. Nega etilismo. Relata que seu irmão, falecido aos 39 anos, possuía diagnóstico de câncer

pancreático. Possui uma filha, 11 anos, investigando suspeita de feocromocitoma. Família à espera da testagem genética da criança e de sua mãe.

RESULTADOS

Em primeiro lugar, foi empregada a plataforma “QCancer” para cálculo do risco de o paciente ter um câncer atual, mas ainda não diagnosticado, com base em seus fatores de risco e suas informações clínicas.⁷ Esse risco de um câncer qualquer não diagnosticado foi estimado em 0,1%. Para fins comparativos, a plataforma indica um risco de 0,09% de câncer não diagnosticado para uma pessoa comum com a idade e o sexo do paciente, sem sintomas, doenças pregressas e histórico familiar. O risco relativo do paciente, obtido pela divisão do risco do paciente pelo risco da pessoa típica, totaliza 1,1, o que indica que o paciente tem um risco 10% maior de ter um câncer não diagnosticado do que uma pessoa típica. O risco apontado para um câncer não diagnosticado de sangue foi de 0,02%; de testículo, 0,02%; colorretal, 0,01% e, para outros tipos de câncer, 0,04%. O risco de cânceres gastroesofágico, pancreático, renal, de pulmão e de próstata não diagnosticados foi de 0% (Tabela 1).⁷

As informações empregadas para o cálculo foram: idade (36 anos); condição de não fumante e não etilista, história familiar de câncer pancreático, altura (192 cm) e peso (90kg).

Tabela 1: Risco de o paciente ter cânceres ainda não diagnosticados.

Fonte: QCancer.⁷

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.9%
Any cancer		0.1%
	other	0.04%
	blood	0.02%
	testicular	0.02%
	colorectal	0.01%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

No entanto, é importante ressaltar que os resultados obtidos devem ser interpretados com cautela, uma vez que a plataforma em questão não abrange todas as informações clínicas relevantes do paciente, como a presença de tumores renais difusos, angioma de retina e a suspeita de feocromocitoma em sua filha. Além disso, a ferramenta não leva em consideração a presença da mutação genética no gene *VHL*. O cálculo adequado do risco é dificultado, ainda, pela escassez de sintomas relatados. Portanto, embora forneçam uma estimativa, os resultados obtidos devem ser considerados apenas como uma aproximação grosseira do risco real de câncer não diagnosticado no paciente. Nesse sentido, o emprego de aplicações mais precisas e personalizadas ainda é necessário para uma avaliação mais acurada e individualizada do risco de câncer.⁷

Ademais, os testes na plataforma “ASK2ME” não puderam ser realizados, pois a plataforma não contempla em sua base de dados a mutação do paciente em tela.⁹ O mesmo óbice foi encontrado na ferramenta “RiskAssessmentTool”, o que mais uma vez impossibilitou o emprego do programa para análise do caso em discussão.⁶ Diante disso, os resultados devem ser interpretados como uma estimativa de risco menos próxima da realidade.

O heredograma do paciente (Figura 1) foi montado utilizando o software “Invitae Family History Tool”.¹⁰

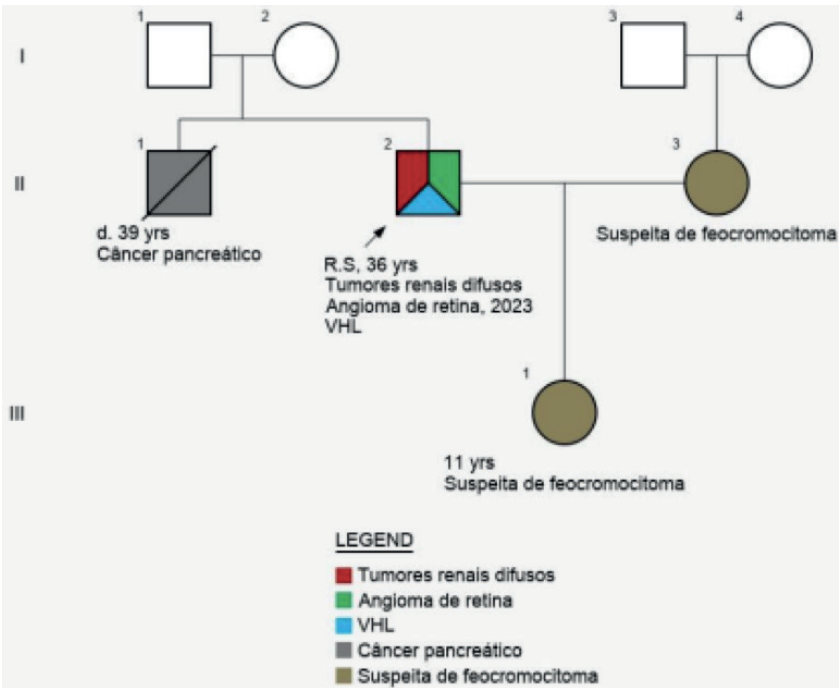


Figura 1: Heredograma do paciente, representado pela seta preta. Seu irmão teve câncer pancreático, enquanto a paciente possui tumores renais difusos, angioma de retina e mutação confirmada de VHL. Há suspeita de feocromocitoma em sua esposa e sua filha.

Fonte: Invitae Family History Tool.⁸

DISCUSSÃO

Primeiramente, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabelece, em sua diretriz intitulada “Kidney Cancer”, que a Doença de Von Hippel Lindau é a síndrome hereditária de câncer renal mais comum. Partindo disso, precisamos citar as principais características dessa doença que também estão estabelecidas na diretriz. Trata-se de uma doença de padrão de herança autossômica dominante causada por mutação do gene *VHL*. A histologia do tumor é de células claras, normalmente aparece antes dos 40 anos de idade e pode ser múltiplo e difuso. Frequentemente cursa com hemangioblastomas da retina, coluna ou cérebro; feocromocitoma (PCCs); paragangliomas de (PGL) de abdômen, tórax ou pescoço; e angiomas da retina. Pode cursar, mas menos frequentemente, com tumores do saco endolinfático; cistadenomas papilares do epidídimo ou ligamento largo, cistadenoma seroso pancreático (>1), tumor neuroendócrino pancreático (pNET) ou múltiplos tumores pancreáticos císticos (>1).¹¹

A partir disso, pode-se perceber que, das características supracitadas, o paciente apresenta tumores renais difusos, angiomas de retina e mutação de *VHL* confirmadas. Analisando sua família, percebe-se que um irmão falecido aos 39 anos tinha diagnóstico de câncer pancreático e que a filha está com suspeita de feocromocitoma, que também são características da Von Hippel Lindau. Por ser uma doença de herança autossômica dominante, é comum que a herança se dê de pai para filhos, e por isso é tão importante seguir com a investigação e o aconselhamento genético, a fim de diagnosticar a filha precocemente caso ela tenha herdado a mutação para começar o acompanhamento o quanto antes e melhorar o prognóstico da doença.

Ademais, já se pode perceber só pela citação das principais características da doença que pacientes com VHL como o do caso precisam de acompanhamento não só renal, mas também neurológico, endócrino e oftalmológico. O tratamento multiprofissional e multifatorial é vital para uma melhor qualidade de vida.

TRATAMENTO

A diretriz “Kidney Cancer” da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabelece os critérios de acompanhamento por imagem, de tratamento cirúrgico e sistêmico, que serão abordadas aqui nesta seção.¹¹

Para pacientes diagnosticados com a mutação genética para *VHL*, mas sem o diagnóstico radiográfico ou patológico do câncer - que não é o caso do nosso paciente, mas se o teste da filha der positivo para a mutação, será essa a recomendação para ela - recomenda-se que seja feita preferencialmente a Ressonância Magnética abdominal a cada dois anos para avaliar os rins, pâncreas e adrenais. Esse acompanhamento deve ser iniciado a partir dos 15 anos de idade.¹¹

Já o tratamento cirúrgico para os tumores renais é baseado na “regra dos 3cm” que consiste em esperar o tumor crescer até atingir esse tamanho e só então fazer a retirada

cirúrgica, visando intervir antes do câncer metastatizar, mas também tentando manter o máximo da função renal preservada, haja vista que muitos desses pacientes precisarão ser submetidos a múltiplas ressecções e tem alto risco de desenvolverem uma insuficiência renal ao longo da vida. Por isso, o objetivo desse plano cirúrgico é tratar o paciente e tentar adiar o desenvolvimento dessa insuficiência.¹¹

Além disso, também existe a possibilidade de ser feito o tratamento quimioterápico sistêmico e a droga preferencial para essa categoria é o Belzutifan. Outra droga possível de ser usada em circunstâncias específicas é o Pazopanib.¹²

CRITÉRIOS GERAIS DE TESTAGEM E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

De acordo com as diretrizes do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2021, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, é possível definir os critérios de cobertura obrigatória para o paciente R.S. Sob essa ótica, o paciente é diagnosticado com tumores renais difusos e angioma de retina, ele apresenta os critérios para solicitação do teste genético do gene *VHL* com cobertura obrigatória de análise genética. Além disso, tendo em vista o resultado positivo do teste para VHL já mencionado no relato do caso, há também a cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos do paciente.¹³

Sendo assim, ele se encaixa nos itens 1 e 2 da diretriz 110.45 (Figura 2) e deve realizar sequenciamento de Nova Geração de toda região codificante e junções intron-exon do gene *VHL*. Quando não for possível realizar o Sequenciamento de Nova Geração, realizar o Sequenciamento por Sanger de toda região codificante e junções intron-exon do gene *VHL*. Nos casos em que o diagnóstico não for estabelecido através dos itens acima, realizar MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para o gene *VHL*. Deleções de um éxon simples devem ser confirmadas por um procedimento independente.¹³

110.45 - SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU

1. Cobertura obrigatória da análise genética para pacientes de ambos os sexos, que apresentem pelo menos duas das seguintes características:
 - a. Um ou mais hemangioblastomas da retina ou de cérebro
 - b. Diagnóstico de carcinoma de células claras renais
 - c. Feocromocitomas adrenais ou extra-adrenais
 - d. Tumores de saco endolinfático
 - e. Tumores neuroendócrinos do pâncreas.
 - f. Familiar de primeiro grau com história sugestiva de VHL
2. Cobertura obrigatória para o aconselhamento genético e análise molecular dos familiares de 1º, 2º ou 3º graus assintomáticos de um indivíduo com mutação do gene *VHL*.

Figura 2: Diretriz 110.45 - SÍNDROME DE VON-HIPPEL-LINDAU, Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2018, anexo II, da Agência Nacional de Saúde Suplementar, exemplifica critérios pelos quais pacientes devem receber a cobertura de análise genética considerando a Síndrome VHL.

Fonte: DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR.¹³

FATORES BIOLÓGICOS DA DOENÇA

A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma doença hereditária que resulta de mutações no gene VHL. Essa mutação leva à inativação da proteína VHL, que desempenha um papel importante na regulação da resposta à hipóxia (baixo teor de oxigênio) no organismo.

Normalmente, a proteína VHL se liga ao fator induzível por hipóxia (HIF) e marca-o para degradação. No entanto, quando a proteína VHL está inativa devido à mutação, ocorre uma acumulação de HIF, que por sua vez ativa a expressão de vários genes envolvidos no crescimento celular, transporte de glicose e na formação de novos vasos sanguíneos (Figura 3).¹⁵

Alguns dos genes ativados pelo HIF incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformador (TGF)- α . Esses fatores de crescimento estimulam a formação de novos vasos sanguíneos e promovem o crescimento celular, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores.¹⁵

Os pacientes com doença de VHL têm um risco aumentado de desenvolver vários tipos de tumores, incluindo carcinoma renal de células claras multicêntrico e bilateral, hemangioblastomas retinais e cerebelares, feocromocitomas, tumores endolinfáticos e tumores pancreáticos.¹⁴

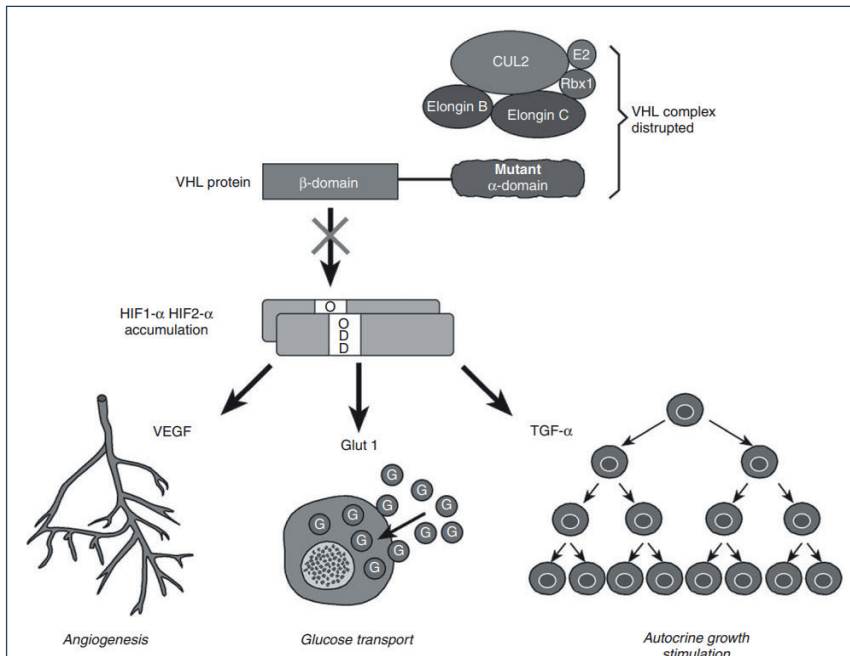


Figura 3: Anormalidades moleculares de VHL. A ausência do produto do gene VHL funcional leva à diminuição da degradação de HIF 1- α e subsequente transcrição de genes downstream induzíveis por hipóxia, como VEGF, EGFR, Glut-1 e TGF- α .

Fonte: Adaptado de Linehan et al (2004).¹⁵

EPIDEMIOLOGIA

O objetivo deste capítulo é apresentar uma visão geral da epidemiologia do câncer renal, com foco na genética e nos fatores de risco. O carcinoma de células renais representa cerca de 5% de todas as neoplasias epiteliais renais malignas, sendo mais frequente na sexta década de vida.¹⁶ O tipo mais frequente é o carcinoma de células renais claras, que está associado a alterações no gene VHL, um gene supressor de tumor que regula a resposta celular à hipóxia.¹⁷ A doença de *von Hippel-Lindau (VHL)* é uma síndrome hereditária rara que aumenta o risco de desenvolver câncer renal e outros tumores vasculares. O risco global cumulativo de desenvolver a doença é de 0,69% entre os homens e de 0,35% entre as mulheres, o que resulta numa taxa padronizada por idade (ASR) de 6,0 e 3,1 entre homens e mulheres e sua maior incidência ocorre no hemisfério Norte (Figura 4).¹⁸

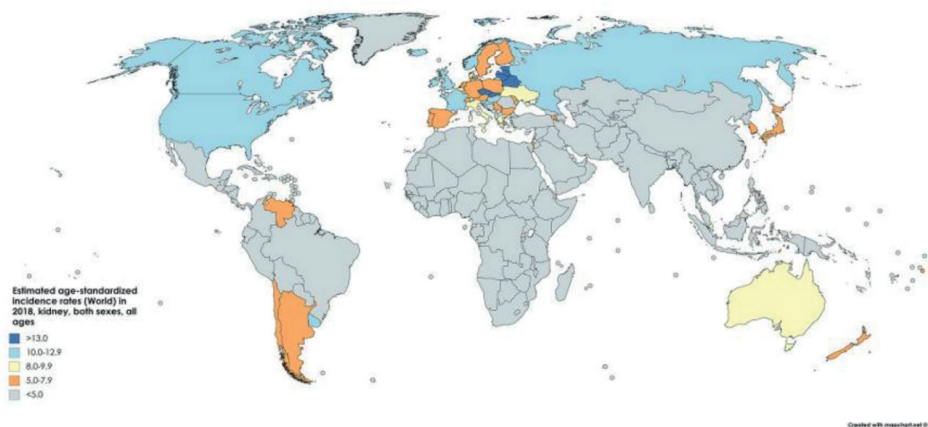


Figura 4: Mapa mostrando taxas de incidência padronizadas por idade estimadas para câncer renal em todo o mundo em 2018, em homens, incluindo todas as idades. Criado com mapchart.net.

Fonte: GLOBOCAN 2018 ¹⁸

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer renal foi responsável por cerca de 170 mil mortes em 2020, sendo mais prevalente em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento.¹⁹ É o 9º câncer mais comum em homens e o 14º câncer mais comum em mulheres. A incidência global foi estimada em 4,6 casos por 100 mil habitantes, sendo maior nos homens (6,1) do que nas mulheres (3,2). O principal fator de risco não genético para o câncer renal é o tabagismo, entretanto, existem outros fatores de risco relevantes como a altura elevada, a obesidade, o alcoolismo e a exposição a agentes químicos como o arsênio. O câncer renal tem um forte componente hereditário, sendo que grande parte dos casos são de etiologia genética. A mutação no gene VHL é a causa genética mais comum de câncer renal.²⁰

CONCLUSÃO

Em conclusão, o caso relatado envolve um paciente de 36 anos com suspeita de doença de Von Hippel-Lindau (VHL), que apresenta tumores renais difusos e angioma de retina. O teste genético confirmou a presença de uma mutação no gene VHL, corroborando a suspeita de VHL. Além disso, o histórico familiar revela um irmão falecido com câncer pancreático e a filha do paciente está sob investigação de suspeita de feocromocitoma. O tratamento da VHL envolve acompanhamento regular com exames de imagem, tratamento cirúrgico para tumores renais baseado na “regra dos 3 cm” e opções de terapia sistêmica, como o Belzutifan. O aconselhamento genético e testes moleculares são essenciais para identificar mutações em familiares de primeiro, segundo e terceiro grau e iniciar o acompanhamento precoce, se necessário.

No entanto, os resultados obtidos por meio das plataformas de cálculo de risco de câncer devem ser interpretados com cautela, uma vez que não levam em consideração todas as características clínicas do paciente, como tumores renais difusos e a mutação genética no gene *VHL*. Portanto, é necessário um acompanhamento multiprofissional e individualizado para uma avaliação mais precisa do risco de câncer. Diante do caso apresentado, ressalta-se a importância de um tratamento integrado e multifatorial, envolvendo especialidades médicas como nefrologia, neurologia, endocrinologia e oftalmologia, para garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente. Além disso, o cumprimento dos critérios de testagem e aconselhamento genético são essenciais para o diagnóstico precoce e o monitoramento adequado de familiares em risco.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Koster KL, Rothermundt C, Binet I, et al. Interdisziplinäre Betreuung und neue therapeutische Optionen Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. Swiss Medical Forum.2022.
2. Zhang K, Yang W, Ma K, et al. Genotype–phenotype correlations and clinical outcomes of patients with von Hippel- Lindau disease with large deletions. J Med Genet. 2023.

3. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
4. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
5. Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022.
6. "Clinical Decision Support Tools". Cancer Research UK, 9 de agosto de 2016, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview>.
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. 2012. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://www.qcancer.org>.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com>.
9. ASK2ME TM - All Syndromes Known to Man Evaluator TM [Internet]. ask2me.org. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://ask2me.org/>.
10. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 [citado em 10 de julho de 2023].. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Kidney Cancer. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023 [citado em 10 de julho de 2023].. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
13. DE PROCEDIMENTOS, R.; EVENTOS, E.; SAÚDE, E. ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (Alterado pela RN 453/2020) ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021). [citado em 10 de julho de 2023].. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf>.
14. Mikhail MI, Singh AK. Von Hippel-Lindau Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado em 16 de julho de 2023].. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459242/#article-31268.s5>
15. Grubb RL, Walther MM, Linehan WM. Chapter 28 - The Genetic Basis of Cancer of the Kidney [Internet]. Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH, Seldin DW, editors. ScienceDirect. San Diego: Academic Press; 2009 [citado em 16 de julho de 2023]. p. 497–508. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780124498518000280>
16. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2015 Jun;48(3):166–74. [citado em 16 de julho de 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492569/>

17. Vassalakis J. ANÁLISE DO PERFIL DE MRNAS DIFERENCIALMENTE TRADUZIDOS NO CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS [Internet]. [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2022/JAVassalakis/JAVassalakis.pdf>
18. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. IARC.fr. 2020. [citado em 26 de julho de 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
19. Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. [citado em 18 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
20. Kidney cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. WCRF International. [citado em 3 de setembro de 2023]. Available from: [https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/#:~:text=Kidney%20cancer%20\(also%20known%20as](https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/#:~:text=Kidney%20cancer%20(also%20known%20as).

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO

Data de aceite: 01/11/2023

Alice Moreira de Paula

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

Dante Sala Carpes

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

Mayana Sandre Pellegrino

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

Yasmin Alves Jabour

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

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 estômago é um dos mais comuns no mundo, sendo pouco associado a alguma alteração genética cotidianamente. Seu diagnóstico é de extrema dificuldade já que é confundido com diversas alterações, como úlceras e gastrite. **RELATO DE CASO:** Paciente, homem, 41 anos, tabagista de longa data, com queixa de dor abdominal, perda de peso e refluxo. Histórico familiar de câncer gástrico presente na família. **RESULTADOS:** Portadores da mutação no gene CDH1 possuem, em geral, 67,73% de chance de desenvolver câncer gástrico na idade de 85 anos. **DISCUSSÃO:** Ante a alta chance do paciente desenvolver câncer gástrico, é recomendada a realização de gastrectomia profilática entre os 18 e 45 anos de idade. **CONCLUSÃO:** Com toda análise feita com base nos resultados obtidos, é possível concluir que o paciente apresenta importante risco de desenvolver câncer de estômago e terá de realizar gastrectomia total profilática.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Estômago 1. CDH1 2. E-caderina 3. Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário 4.

CASE REPORT OF A PATIENT SUSPECTED OF DIFFUSE GASTRIC CANCER SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Stomach cancer is one of the most common in the world, and is rarely associated with any genetic alteration on a daily basis. Its diagnosis is extremely difficult as it is confused with various changes, such as ulcers and gastritis. **CASE REPORT:** 41 years old male, long-time smoker, complaining of abdominal pain, weight loss and reflux. Family history of gastric cancer present in the family. **RESULTS:** Carriers of the mutation in the CDH1 gene have, in general, a 67.73% chance of developing gastric cancer at the age of 85 years. **DISCUSSION:** Given the high chance of the patient developing gastric cancer, prophylactic gastrectomy is recommended between 18 and 45 years of age. **CONCLUSION:** With all the analysis carried out based on the results obtained, it is possible to conclude that the patient has a significant risk of developing stomach cancer and will have to undergo prophylactic total gastrectomy.

KEYWORDS: Stomach Cancer 1. CDH1 2. E-cadherin 3. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome 4.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico ocupa a 5ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes e representa a 4ª causa de morte por câncer no mundo, com mais de 1 milhão de casos e mais de 760 mil mortes em 2020, possui uma média de 11 novos casos/100 mil habitantes.¹ Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de câncer de estômago para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 21.480 casos.²

Devido à baixa especificidade dos sintomas, este tipo de câncer é muitas vezes confundido com doença ulcerosa péptica ou com gastrite. Sintomas obstrutivos altos, melena, empachamento pós-prandial e perda ponderal são comuns ao diagnóstico, uma vez que 70% dos casos são diagnosticados com doença avançada. Alguns pacientes podem apresentar sintomas como ascite, obstrução intestinal pela carcinomatose ou icterícia obstrutiva devido à disseminação linfonodal junto ao hilo hepático.³

Mesmo que a grande maioria dos casos sejam esporádicos, aproximadamente 30% deles estão associados a síndromes hereditárias, como câncer gástrico difuso hereditário, polipose proximal do estômago e adenocarcinoma gástrico e câncer gástrico intestinal familiar.³

A endoscopia digestiva alta é o exame de eleição para o diagnóstico, pois permite sua visualização direta e coleta de material para biópsia. O estadiamento é realizado com tomografia computadorizada e laparoscopia em casos selecionados.³

A tumorigênese gástrica, assim como de outros órgãos, é processo de múltiplas

etapas que, clinicamente, pode manifestar-se como gastrite, atrofia gástrica, úlceras, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, como neoplasia maligna. Essas condições costumam ser sequenciais e ocorrem num período de

muitos anos, como resultado da exposição a uma variedade de fatores endógenos e exógenos. As principais consequências da ação de tais fatores são as mutações somáticas, como em oncogenes e genes supressores de tumores, que conferem às células vantagens seletivas de proliferação.

Os mecanismos moleculares associados à etiologia do tumor gástrico incluem alterações em vários genes. Por exemplo, no tipo intestinal, ocorrem principalmente amplificações em *c-ERBB2*, *c-MET* e ciclina E, mutações no *K-RAS*, inativação do *APC*, *TP53*, *p16*, *MGMT* e *MLH1*, perda de heterozigosidade (LOH) do *TP73* e redução na expressão das proteínas *p27* e *nm23*, enquanto no tipo difuso, são citadas redução ou perda de função das caderinas, inativação do *TP53*, LOH da região *17q21*, amplificação dos genes *K-SAM*, *c-MET* e ciclina E e redução na expressão das proteínas *p27* e *nm23*.⁴ Porém, é preciso analisar o histórico familiar do paciente em questão para avaliar os riscos de alguma alteração genética ou predisposição ao câncer gástrico.

RELATO DE CASO

B.A., homem, 41 anos, medindo 1,77 metros e pesando 75 kg. Relata dor abdominal de início há 2 meses, perda de peso não intencional e refluxo. Relata tabagismo com início aos 17 anos, cerca de 1 maço por dia. Relata que seu pai faleceu aos 47 anos devido à metástase de tumor gástrico, descoberto poucos meses antes. Tia paterna diagnosticada aos 51 anos com câncer de mama. Irmão, 39 anos, diagnosticado aos 35 com câncer gástrico difuso. Irmã sanguínea, falecida aos 34 anos, diagnosticada com câncer de estômago aos 32 anos.

RESULTADOS

A fim de avaliar o risco de apresentação da mutação de *CDH1*, relacionada ao Câncer Gástrico Difuso Hereditário, foram utilizadas duas plataformas especializadas, juntamente com a análise do heredograma do paciente e seu histórico familiar. Essas ferramentas foram empregadas para proporcionar uma avaliação abrangente do risco genético associado à mutação de *CDH1* e sua possível manifestação no indivíduo em questão.

Com base no heredograma (Figura 1) é possível visualizar uma incidência significativa de câncer de estômago no histórico familiar de B.A, já que o pai e dois irmãos possuem essa condição. Por se tratar de um câncer relativamente comum, suspeita-se de alteração do gene *CDH1*, que levou a essa condição hereditária na família do paciente.⁵

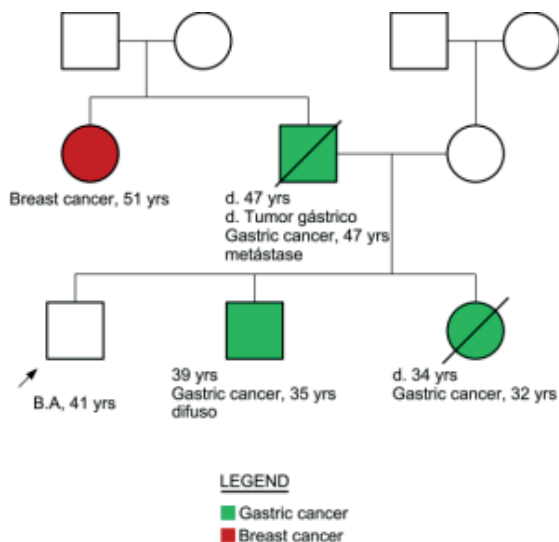


Figura 1: Heredograma do Paciente B.A, indicado pela seta branca. Seu pai, falecido, foi diagnosticado com câncer gástrico, tal qual sua irmã e seu irmão.

Fonte: *Invitae Family History Tool*⁶

Com essa suspeita, obteve-se a probabilidade (Figura 2) do paciente ser portador de alguma alteração no gene. Porém, nessa ferramenta, não foi utilizado o histórico familiar, sendo a probabilidade menor que 8%.⁶ É importante citar que mutações truncantes no gene *CDH1*, que codifica a molécula de adesão celular E-caderina, são encontradas em 30% a 50% dos casos. O risco ao longo da vida de desenvolver câncer gástrico até os 80 anos é estimado em 67% para homens e 83% para mulheres. Dessa forma, a probabilidade do paciente carregar essa alteração aumenta à medida em que se envelhece (Figura 3). A idade média para o diagnóstico de câncer de estômago é de 37 anos.⁹

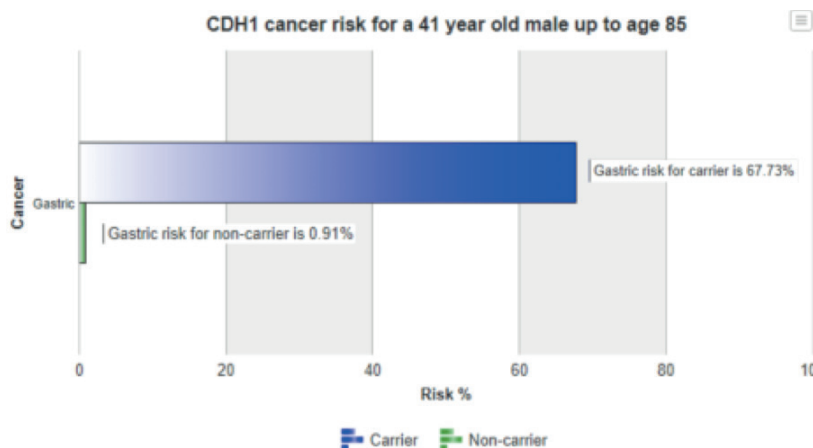


Figura 2: Estimativas de risco de desenvolver câncer gástrico em forma de gráfico de resumo.

Fonte: *ASK2ME*⁶

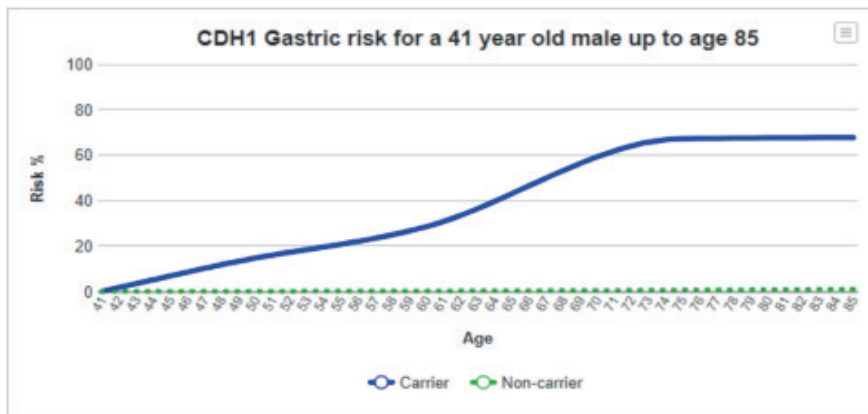


Figura 3: Risco Estimado de desenvolver câncer gástrico apresentado em um Gráfico.

Fonte: ASK2ME⁶

A partir dos sintomas de B.A, sendo eles dor abdominal e perda de peso, acompanhados de etilismo, obtemos resultados baixos para a probabilidade da existência de um câncer não diagnosticado (Figura 5)⁷, entretanto nota-se uma alta probabilidade de B.A. ser portador de mutação do gene *CDH1*, que cresce ao envelhecer (Figura 4).⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	8.48	0.02
51	15.97	0.05
56	22.01	0.11
61	30.8	0.18
66	46.43	0.29
71	61.81	0.44
76	67.27	0.61
81	67.58	0.79
85	67.73	0.91

Figura 4: Risco Estimado do Paciente ser Portador de Mutação no gene *CDH1*.

Fonte: ASK2ME⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		97.5%
Any cancer		2.5%
	other	0.7%
	pancreatic	0.5%
	gastro-oesophageal	0.47%
	colorectal	0.32%
	blood	0.24%
	lung	0.13%
	renal tract	0.09%
	prostate	0.02%
	testicular	0.02%

Figura 5: Tabela de Risco de Possuir Diferentes Tipos de Cânceres Ainda não diagnosticados.

Fonte: QCancer⁷

Com base nos achados anteriores e associando-se a história familiar e clínica da paciente, é possível obter dados que indicam que a paciente possui 2,5% de chance de portar um tumor maligno, sendo seu risco relativo de 15,6 se comparado a uma pessoa comum (Figura 6).⁷

Your score	
Your QCancer [®] score	2.5%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.16%
Relative risk ^{**}	15.6

^{*} 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 6: Tabela de Risco Relativo do Paciente de Possuir Diferentes Tipos de Cânceres Ainda não diagnosticado, indicando que o paciente possui um risco maior que a média de possuir tumores malignos.

Fonte: QCancer⁷

DISCUSSÃO

A síndrome do câncer gástrico difuso é uma condição autossômica dominante. Nos dias atuais as variantes germinativas do gene *CDH1* possuem uma frequência populacional média de 5-10/100.000 nascimentos, sendo as mutações desse gene em questão os responsáveis pela deficiência da produção da proteína E-caderina, que realiza a adesão entre as células epiteliais.⁸

As variantes do gene *CDH1* estão associadas a um risco significativo ao longo da vida de câncer gástrico difuso, câncer de mama lobular⁹ e fenda palatina.⁸ Estima-se que as variantes de perda de função do *CDH1* aumentem o risco vitalício de câncer de estômago em até 70% em homens e 56% em mulheres, além de um risco vitalício de 42% de desenvolvimento de carcinoma lobular.⁹ Como mostrado (Figura 1) a tia possui câncer de mama, uma das alterações comuns geradas pela mutação de *CDH1*.

Dessa forma, associando os sintomas da paciente ao entendimento de que a síndrome do câncer gástrico hereditário difuso ocorre em pacientes jovens, com idade média de diagnóstico por volta dos 30 anos, essa enfermidade se estabelece como a principal suspeita para diagnóstico devido ao histórico familiar e idade do paciente. Sendo assim, a detecção precoce de mutações no gene *CDH1* em pacientes com câncer de estômago é crucial para o aconselhamento e gerenciamento genético, já que mais se encaixa no perfil do paciente.⁹

No entanto, a síndrome de câncer gástrico familiar pode apresentar um comportamento clínico peculiar, com lesões microscópicas de carcinoma de células em anel sinete, muitas vezes presente em indivíduos assintomáticos antes do diagnóstico clínico de câncer avançado, o que corrobora na suspeita pela síndrome em questão, ainda se for considerado o risco relativo de B.A (Figura 6). Pacientes sintomáticos geralmente são diagnosticados em estágios avançados da doença, nos quais a sobrevida em 5 anos é baixa. Devido à sobrevida limitada associada ao câncer de estômago avançado, diretrizes internacionais recomendam triagem precoce e cirurgia profilática como medidas preventivas.⁸

Se o B.A é diagnosticado como portador da alteração de *CDH1*, a gastrectomia total profilática é recomendada, já que está com idade entre os 18 e 40 anos. Se o paciente não optar pela cirurgia profilática é recomendado endoscopia e outros exames de imagem a cada 6-12 meses. No caso de B.A., uma investigação mais aprofundada do seu caso seria indispensável para averiguar qualquer tipo de alteração do trato gastrointestinal.⁸

Mesmo que o paciente não realize qualquer tipo de teste genético, a adoção de um estilo de vida saudável, caracterizado por uma alimentação equilibrada, a abstenção do consumo excessivo de álcool e a não prática do tabagismo, está fortemente correlacionada com uma redução significativa do risco de câncer gástrico.¹⁰ Portanto, é importante orientar o paciente para esse estilo de vida, já que possui um histórico forte para o câncer gástrico.

Apesar da baixa probabilidade apresentada pelas plataformas é importante salientar que mais de 40% dos pacientes com câncer gástrico difuso hereditário não possuem mutações no gene *CDH1*, indicando a existência de outros genes de susceptibilidade. O gene *PALB2*, relacionado ao câncer de mama, também foi identificado como um possível gene responsável pelo câncer gástrico familiar. Estudos genômicos revelaram mutações de perda de função em *PALB2* em pacientes com adenocarcinoma gástrico, e essas mutações foram mais comuns em famílias com a síndrome do que na população em geral. No entanto, são necessárias mais evidências para estabelecer o *PALB2* como um alvo de testes genéticos de rotina em famílias com a síndrome do câncer de estômago que não possuem mutações em *CDH1*.¹¹

Considerando as diversas possibilidades apresentadas, é importante que o paciente realize o teste genético para um manejo mais eficiente de sua condição. No entanto, apenas uma pequena parcela dos pacientes é testados, logo, é essencial uma análise dos fatores que levam a esse afastamento¹².

Nesse sentido, percebe-se que fatores como custo, privacidade, logística, tempo necessário para realização e utilidade clínica têm importância para os pacientes no momento da realização dos testes genéticos¹¹ mesmo quando a intenção é preditiva¹³.

Tendo isso em vista, vale ressaltar como o destino das informações obtidas por exames genéticos é de grande relevância para os pacientes, que relatam o receio da discriminação em caso de exposição, tanto na inserção e permanência no mercado de trabalho quanto no próprio sistema de saúde, como por exemplo, na adesão à planos de saúde¹³.

Outro fator de grande relevância, principalmente em um país de dimensões continentais como o Brasil, é a disponibilidade de locais que realizam esses exames, já que, mesmo com a presença do SUS em cidades interioranas, para a realização de exames menos comuns, como o teste genético, é necessário que o paciente se desloque para grandes centros.¹³

Há de se considerar ainda, a interferência do estado emocional do indivíduo, uma vez que pacientes com sintomas depressivos tendem a não realizar o exame quando solicitado ou, por vezes, a realizar, mas não retornar para acompanhamento após os resultados¹²

Algo interessante, é o fato de que pacientes que passaram recentemente ou estão no tratamento para câncer, em sua maioria, têm menos receios ligados à realização de testes genéticos.¹²

Uma vez que o paciente se dispõe à realização do teste genético, em caso da necessidade de utilização do exame pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é preciso se atentar à possibilidade da judicialização do acesso. No que diz respeito aos exames genéticos essenciais para a saúde de pacientes que não têm condições financeiras para arcar com os custos quando não são fornecidos pelo Estado, é possível recorrer ao poder judiciário para pleitear a realização desses serviços. Esses pedidos fundamentam-se no

direito fundamental à saúde, garantido pela Constituição Federal (artigo 196: “A saúde é direito de todos e dever do Estado”), e podem ser respaldados por Leis Estaduais pertinentes.

Assim como ocorre nos casos de judicialização de tratamentos de saúde, os pacientes baseiam seus argumentos na necessidade de acesso aos exames genéticos, essenciais para seu diagnóstico e tratamento adequados. Eles destacam a urgência e importância desses exames para a preservação da sua saúde e qualidade de vida.

Como exemplo notável no Distrito Federal, menciona-se o processo 0723888-05.2021.8.07.0016, que tramitou na 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do Tribunal de Justiça do Distrito Federal (TJDF). Nesse caso, um paciente com atraso global no desenvolvimento pediu que o Estado custeasse um exame de exoma completo com análise mitocondrial e descrição das VUS. O juiz, ao avaliar o relatório médico especializado (que caracterizou a urgência como relativa) e considerar a falta de recursos financeiros do requerente, adotou uma abordagem análoga àquela utilizada em casos de custeamento de tratamentos e medicamentos. Ressaltou-se que, embora o Estado não disponha de recursos ilimitados, a jurisprudência dos Tribunais Superiores prevalece no entendimento de que o direito à saúde deve prevalecer sobre interesses de ordem patrimonial.¹⁴

A abordagem para a realização dos exames, genéticos ou não, vai depender das apresentações clínicas e histórico familiar do paciente (Figura 1). No caso de B.A., para melhor direcionamento da conduta médica, utilizou-se a plataforma QCancer a fim de identificar o risco de desenvolvimento de cânceres em diferentes órgãos ou sistemas considerando os fatores acima citados. De acordo com o resultado (Figura 5), o paciente tem 2,5% de risco de ter qualquer câncer, o que configura um risco relativo de 15.6 (Figura 6), ou seja, B.A. tem 15,6 vezes mais chances de ter a doença se comparada a uma pessoa sem sintomas e histórico familiar.⁹

De forma mais específica, devido à apresentação de maiores riscos para o desenvolvimento câncer pancreático (0,5%), gastroesofágico (0,47%) e colorretal (0,32%) e, de acordo com seu heredograma, da alta ocorrência de tumor gástrico na família acompanhada da manifestação de câncer de mama em uma tia paterna direciona-se a hipótese diagnóstica para o Câncer Gástrico Difuso Hereditário.⁹

Assim, para confirmação da hipótese o profissional deve solicitar o sequenciamento do gene *CDH1* e a realização de endoscopias regulares (a cada 6 meses) para detecção precoce de alterações epiteliais, como ulcerações.⁹

Caso confirmada a hipótese de mutação no gene *CDH1*, recomenda-se a gastrectomia total profilática (sem dissecação de gânglios linfáticos D2) entre os 18 e os 40 anos de idade, pois essa permite a retirada de toda a mucosa gástrica. No entanto não se trata de um procedimento simples, mesmo em centros especializados, que apresentam taxas de mortalidade entre 1,9% e 4,6% e morbidade ao redor de 10% a 20%.¹⁵ A gastrectomia profilática antes dos 18 anos de idade não é recomendada, porém pode ser considerada

para determinados casos, especialmente os que têm familiares com diagnóstico de câncer gástrico antes dos 25 anos de idade, não sendo o caso do paciente relatado. É indicada uma endoscopia de base antes da gastrectomia total profilática.⁹

Caso o paciente opte por não se submeter a gastrectomia total profilática deve lhe ser recomendado o rastreio por endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias aleatórias a cada 6 a 12 meses. Quando oferecido o rastreio por endoscopia, deve-se discutir as limitações de tal. Dados disponíveis sugerem que a endoscopia pode não detectar adequadamente as lesões precursoras do câncer gástrico difuso e não se sabe, até então, se a vigilância neste contexto afeta positivamente a esperança de vida.¹⁶

Além disso, as mulheres com mutações *CDH1* correm um risco maior de desenvolver câncer da mama, mais especificamente o carcinoma lobular da mama. Estas pacientes devem ser encaminhadas para um centro com uma equipe multidisciplinar dedicada a esta doença.¹⁶

O aconselhamento genético para pacientes portadores de câncer gástrico difuso hereditário deve incluir a avaliação de um pedigree familiar de três gerações, deve prestar especial atenção às necessidades psicossociais do indivíduo. Os conselheiros devem ajudar os doentes a compreenderem a importância de revelar o seu diagnóstico aos membros da família em risco e oferecer assistência na implementação de um plano de comunicação, para que esses possam também investigar, por meio de testes genéticos, se são portadores da variante genética encontrada no paciente em questão, no caso a variante mutagênica do gene *CDH1*. Pode ser útil reunir-se com a família em geral para discutir diferentes perspectivas e garantir que é recebida informação consistente.¹⁶

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos, pode-se concluir que o paciente B.A. apresenta um histórico familiar propício para o desenvolvimento de câncer gástrico. Embora as plataformas de pesquisa utilizadas tenham indicado uma baixa probabilidade de mutação no gene *CDH1* para o paciente, é importante destacar que mais de 40% dos casos de câncer gástrico difuso hereditário não estão associados a mutações nesse gene específico, sugerindo a existência de outros genes de susceptibilidade.

O diagnóstico precoce de mutação no gene *CDH1* é essencial para fornecer aconselhamento genético adequado e promover um manejo adequado para essa condição. A realização de testes genéticos juntamente com exames endoscópicos regulares, pode auxiliar na detecção precoce de alterações nas células epiteliais. Se confirmada a presença de mutação no gene *CDH1*, a gastrectomia total profilática é recomendada, especialmente entre os 18 e 40 anos de idade.

No entanto, é importante considerar os desafios e fatores que podem influenciar na realização dos testes genéticos, como os custos envolvidos, a privacidade dos dados,

a disponibilidade dos centros de testagem e o impacto emocional nos pacientes. Os profissionais de saúde devem instruir os pacientes sobre a mudança no hábito de vida, adotando um estilo de vida mais saudável, além de realizar os exames adequados para o manejo correto dessa condição.

Além disso, o aconselhamento genético desempenha um papel crucial no fornecimento de suporte psicossocial aos pacientes e suas famílias, facilitando a comunicação entre os membros da família, ajudando-os a compreender os riscos envolvidos, e auxiliando na implementação de um plano de acompanhamento adequado.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer TODAY. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Internet] [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 11 de julho de 2023]
3. Barroso-Sousa R, Fernandes G. Oncologia: Princípios e Prática Clínica. 1st ed. Santana de Parnaíba [SP]: [Internet] Manole; 2023 [citado em 11 de julho de 2023]
4. César ACG, Silva AE, Tajara EH. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. Arquivos de Gastroenterologia. [Internet] 2002 [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/27390>.
5. Pedigree List - Invitae Family History Tool [Internet]. [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>.
6. Risk calculator - ASK2ME [Internet]. [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>.
7. QCCancer [Internet]. [cited 2023 jul 11]; Disponível em: <https://www.qccancer.org/>.
8. Gregory SN, Davis JL. CDH1 and Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Narrative Review. Chin Clin Oncol. 2023;12(3):25 [Internet]. doi:10.21037/cco-23-36. [citado em 11 de julho de 2023]. Disponível em: <https://cco.amegroups.com/article/view/114397/html>.

9. Guidelines Detail. NCCN. [Internet] Disponível em: www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434. [citado em 11 de julho de 2023]
10. Massari G, et al. Frequency of CDH1 Germline Mutations in Non-Gastric Cancers. *Cancers*. 2021. doi:10.3390/cancers13102321.
11. Santa R, et al. Frequency of CDH1 Germline Variants and Contribution of Dietary Habits in Early Age Onset Gastric Cancer Patients in Brazil. *World J Surg*. 2019 . doi:10.1007/s10120-019-00945-9.
12. Hanson EN, et al. Psychosocial factors impacting barriers and motivators to cancer genetic testing. *Cancer Med*. 2023 doi:10.1002/cam4.1.
13. Alvord TW, et al. Public perception of predictive cancer genetic testing and research in Oregon. *J Genet Couns*. 2020. doi:10.1002/jgc4.1231.
14. DF deverá custear exame genético para tratamento neurológico em criança [Internet]. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. [Internet] [citado em 15 de julho de 2023] Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/noticias/2021/novembro/df-devera-custear-exame-genetico-para-crianca-de-dois-anos>
15. Cutait Raul, Garicochea Bernardo, Cotti GCC. Diagnóstico e manejo do câncer gástrico familiar. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [Internet]. 2008 Nov 24 [citado em 12 de julho de 2023] DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-69912001000400010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/yDD8NcZRFSMyBbx67ymgKmc/#>
16. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020. doi:10.1016/S1470-2045(20)30219-9

ALICE MOREIRA DE PAULA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/4760333272415511>

ANA CAROLINA AVANCINI GUIMARÃES: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3106980866262566>

ANA CAROLINA COVRE COAN: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7735544204407718>

ANA CAROLINA RODRIGUES REISEN: Universidade Federal do Espírito Santo
- UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2308554287526935>

ANA CATARINA AMARAL LEAL: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6725022232799082>

ANA CLARA GUSMÃO TRINDADE FONSECA: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3483828242850586>

BABY JOHN LOUIS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-
Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5738298313001291>

BÁRBARA ELISIÁRIO OLIVEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8027628134083039>

BRUNO BOSSENELE SIMÕES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/5884807228160955>

CAIO BACKER BONADIMAN MARINATO: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/0008568099844193>

DANTE SALA CARPES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-
Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/6861900540617995>

- DÉBORA DUMMER MEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>
- ESTER DOS SANTOS GARCINDO:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/4127643425357874>
- GUILHERME AGRIZZI ALTOÉ:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9980385191409215>
- GUILHERME VALIATE PICOLI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3602322279048181>
- ISA DE OLIVEIRA ROCHA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7608599368430604>
- IÚRI DRUMOND LOURO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>
- JOÃO VICTOR DE AZEVEDO DUTRA:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/2586665854253683>
- LETÍCIA CARVALHO CORRÊA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/2374088275085041>
- LETÍCIA LEONCIO ARAÚJO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/3935205965617432>
- LORRANE SANTOS CRULHE:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8452987201468844>
- MARIA LUÍSA RODRIGUES OLIVEIRA ROQUE:** Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3880120405078691>

- MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>
- MATHEUS LEITE HUBNER:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3800497238942197>
- MAYANA SANDRE PELLEGRINO:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/7572862017518548>
- MURILLO SANT'ANNA DE MOURA:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9830215901687533>
- SÁVIO CESAR RODRIGUES PESTANA:** Universidade Federal do Espírito Santo
- UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6633288923576305>
- SOPHIA BRIDI ZAMPROGNO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2576434383158850>
- SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>
- TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>
- VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>
- YASMIN ALVES JABOUR:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/1137770653477114>

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

Volume III

- 🌐 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 III

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