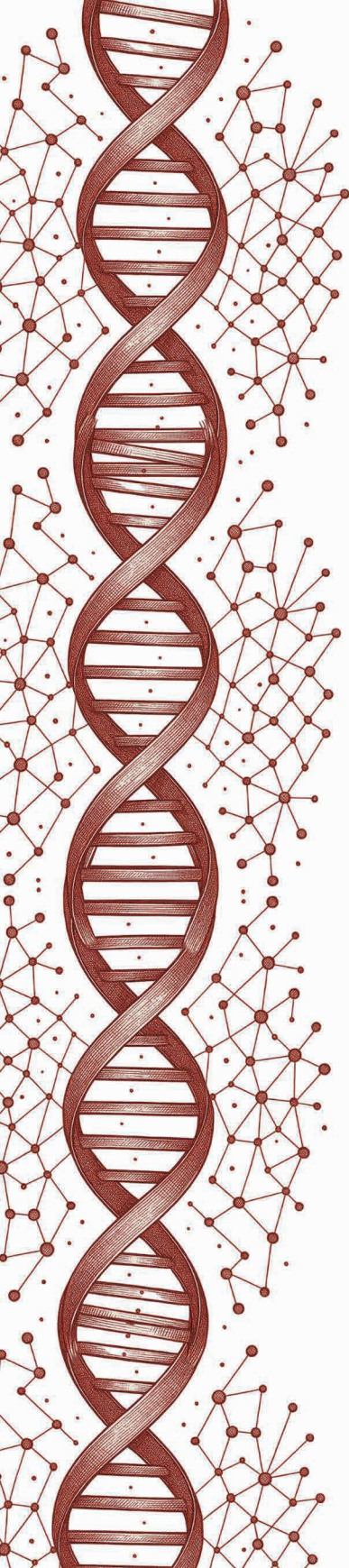
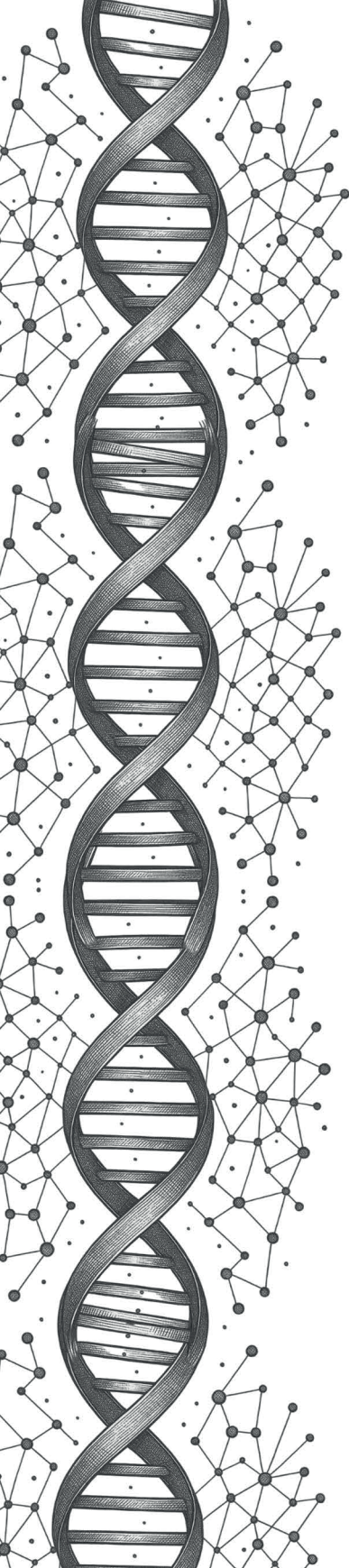




Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

ORGANIZAÇÃO:

DÉBORA DUMMER MEIRA
IÚRI DRUMOND LOURO
MATHEUS CORREIA CASOTTI
TAISSA DOS SANTOS UCHIYA
VINICIUS EDUARDO DALEPRANE
LUDMILA COELHO MENDONÇA
FLÁVIA DE PAULA
LUANA SANTOS LOURO
THOMAS ERIK SANTOS LOURO
PAOLA OLIVEIRA LOPES
ISABELA VALIM SARMENTO
ARIADNE MENDES DE QUEIROZ
JULIA MIRANDA FARDIN
NICOLLI RIBEIRO DE JESUS
CARLOS HENRIQUE D. FANTECELLE DE CASTRO
LUCIANA POLACO COVRE
CREUZA RACHEL VICENTE
DANIEL CLAÚDIO DE OLIVEIRA GOMES
FLAVIA CRISTINA GRASSELLI RODRIGUES



Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

ORGANIZAÇÃO:

DÉBORA DUMMER MEIRA
IÚRI DRUMOND LOURO
MATHEUS CORREIA CASOTTI
TAISSA DOS SANTOS UCHIYA
VINICIUS EDUARDO DALEPRANE
LUDMILA COELHO MENDONÇA
FLÁVIA DE PAULA
LUANA SANTOS LOURO
THOMAS ERIK SANTOS LOURO
PAOLA OLIVEIRA LOPES
ISABELA VALIM SARMENTO
ARIADNE MENDES DE QUEIROZ
JULIA MIRANDA FARDIN
NICOLLI RIBEIRO DE JESUS
CARLOS HENRIQUE D. FANTECELLE DE CASTRO
LUCIANA POLACO COVRE
CREUZA RACHEL VICENTE
DANIEL CLAÚDIO DE OLIVEIRA GOMES
FLAVIA CRISTINA GRASSELLI RODRIGUES

2025 by Atena Editora

Copyright © 2025 Atena Editora

Copyright do texto © 2025, o autor

Copyright da edição © 2025, Atena Editora

Os direitos desta edição foram cedidos à Atena Editora pelo autor.

Open access publication by Atena Editora

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira Scheffer

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Yago Raphael Massuqueto Rocha



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

A Atena Editora mantém um compromisso firme com a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, assegurando que os padrões éticos e acadêmicos sejam rigorosamente cumpridos. Adota políticas para prevenir e combater práticas como plágio, manipulação ou falsificação de dados e resultados, bem como quaisquer interferências indevidas de interesses financeiros ou institucionais.

Qualquer suspeita de má conduta científica é tratada com máxima seriedade e será investigada de acordo com os mais elevados padrões de rigor acadêmico, transparência e ética.

O conteúdo da obra e seus dados, em sua forma, correção e confiabilidade, são de responsabilidade exclusiva do autor, não representando necessariamente a posição oficial da Atena Editora. O download, compartilhamento, adaptação e reutilização desta obra são permitidos para quaisquer fins, desde que seja atribuída a devida autoria e referência à editora, conforme os termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Os trabalhos nacionais foram submetidos à avaliação cega por pares, realizada pelos membros do Conselho Editorial da editora, enquanto os internacionais passaram por avaliação de pareceristas externos. Todos foram aprovados para publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

BIOINFORMÁTICA APLICADA À ONCOGENÉTICA: UMA NOVA FERRAMENTA PARA CASOS COMPLEXOS - VOLUME V

| Organizadores:

Débora Dummer Meira
Íluri Drumond Louro
Matheus Correia Casotti
Taissa dos Santos Uchiya
Vinicius Eduardo Daleprane
Ludmila Coelho Mendonça
Flávia de Paula
Luana Santos Louro
Thomas Erik Santos Louro

| Revisão:

As autoras

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
B615	Bioinformática aplicada à oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos - Volume VI / Organizadoras Débora Dummer Meira, Íluri Drumond Louro, Matheus Correia Casotti, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2025. Outros organizadores Taissa dos Santos Uchiya Vinicius Eduardo Daleprane Ludmila Coelho Mendonça Flávia de Paula Luana Santos Louro Thomas Erik Santos Louro Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-3489-4 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.894251108 1. Bioinformática. 2. Neoplasias. 3. Genética médica. I. Meira, Débora Dummer (Organizadora). II. Louro, Íluri Drumond (Organizador). III. Casotti, Matheus Correia (Organizador). IV. Título. CDD 570.285
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora

+55 (42) 3323-5493

+55 (42) 99955-2866

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Ariadna Faria Vieira – Universidade Estadual do Piauí
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Cláudio José de Souza – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Glécilla Colombelli de Souza Nunes – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná
Prof. Dr. Joachin de Melo Azevedo Sobrinho Neto – Universidade de Pernambuco
Prof. Dr. João Paulo Roberti Junior – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Juliana Abonizio – Universidade Federal de Mato Grosso
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof. Dr. Sérgio Nunes de Jesus – Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

Este livro nasce de uma iniciativa acadêmica voltada ao desenvolvimento da escrita científica entre os estudantes do terceiro período de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), idealizado pela disciplina de Genética Médica, que busca aprofundar o conhecimento dos futuros médicos sobre Oncogenética. Essa iniciativa também inclui discentes e docentes do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) e do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da UFES que contribuíram para a elaboração e revisão deste livro.

O livro tem como cerne a análise crítica de softwares e plataformas que se propõem a auxiliar na estimativa da probabilidade de pacientes desenvolverem câncer com base em suas características genéticas, histórico pessoal e familiar. Nesse projeto, simula-se a aplicação dessas ferramentas em casos clínicos, considerando que o uso dessas tecnologias pode auxiliar no diagnóstico precoce, na prevenção e no manejo personalizado do câncer e de síndromes genéticas.

Essa abordagem por meio da construção dos casos clínicos e a interpretação dos resultados pelos alunos permite apresentar ao leitor a união da teoria com a prática. Assim, também será abordada a aplicabilidade e os limites dessas ferramentas na prática médica e na construção de estratégias de prevenção e cuidado mais personalizadas. A avaliação da eficácia dos softwares e a comparação entre suas projeções e a literatura proporcionam um aprendizado mais crítico e contextualizado.

Em síntese, este livro é o sexto volume de um projeto desenvolvido pela disciplina de Genética Médica da UFES, que integra genética, bioinformática e prática clínica. Espera-se que a leitura seja capaz de introduzir os conceitos que envolvem a Oncogenética e o potencial das ferramentas tecnológicas em transformar a prática médica.

RESUMO

RESUMO

Esta obra foi concebida com o propósito de incentivar a produção científica entre os estudantes de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), por meio de uma iniciativa da disciplina de Genética Médica. Com foco em oncogenética, explora-se o uso de softwares e plataformas digitais capazes de estimar a probabilidade de desenvolvimento de câncer a partir de informações genéticas, antecedentes pessoais e histórico familiar. A partir da simulação de casos clínicos, os capítulos demonstram como tais ferramentas podem contribuir significativamente para o diagnóstico precoce, a prevenção e a individualização das condutas médicas em oncologia. Ao aliar tecnologia e conhecimento genético, o livro propõe uma reflexão sobre o papel da medicina de precisão no enfrentamento das síndromes hereditárias associadas ao câncer. Esta iniciativa conta, ainda, com a participação de discentes e docentes vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPGBIOTEC) e ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas (PPGDI) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), os quais contribuíram para a elaboração e a revisão desta obra.

PALAVRAS-CHAVE: Bioinformática 1. Câncer 2. Mutações 3. Oncogenética 4. Risco genético 5. Software 6.

ABSTRACT

ABSTRACT

This work was conceived with the purpose of encouraging scientific writing among medical students at the Federal University of Espírito Santo (UFES), through an initiative of the Medical Genetics course. With a focus on oncogenetics, it explores the use of digital platforms and software capable of estimating cancer risk based on genetic data, personal history, and family background. Through the simulation of clinical cases, the chapters demonstrate how these tools can significantly contribute to early diagnosis, prevention, and the personalization of oncological care. By integrating technology and genetic knowledge, the book invites reflection on the role of precision medicine in addressing hereditary cancer syndromes.

KEYWORDS: Bioinformatics 1. Cancer 2. Mutations 3. Oncogenetics 4. Genetic risk 5. Software 6.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....1

A INFLUÊNCIA DA MUTAÇÃO *BRCA2* NO CÂNCER DE PRÓSTATA E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

Lucas Coscioni Cardoso de Carvalho

Beatriz Hanashiro

Júlia Reche Balestrin

Lara Bressanini Siqueira

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511081>

CAPÍTULO 2.....19

CÂNCER DE PRÓSTATA E SUA RELAÇÃO COM OS GENES *CHEK2* E *BRCA2*

Renato do Nascimento de Martine

Nichollas Ananias Gouvêa

Luiz Claudio da Vitória Filho

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511082>

CAPÍTULO 3.....33

QUANDO A GENÉTICA PREDISPÕE AO CÂNCER: O PAPEL DO *PTEN* NA TUMORIGÊNESE

Maria Luiza Falsoni Giori

Larissa Campos Vieira Pereira

Paulo Henrique de Souza Freire

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511083>

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 451

SÍNDROME DE LYNCH: DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO PERSONALIZADO EM PACIENTE COM MUTAÇÃO *MLH1*

Lucas Machado Rocha Castello

Lucas Moscoso da Camara

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511084>

CAPÍTULO 5.....68

DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO GENÉTICA NO CÂNCER DE OVÁRIO: DA HISTÓRIA FAMILIAR À CONDUTA

Danielly Valin Souza

Alexandra Margotto Barroca

Caique Petri Padovani

Christian Rodrigo Nass

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511085>

CAPÍTULO 687

AVALIAÇÃO DO RISCO DE CÂNCER DE PÂNCREAS EM PACIENTE COM HISTÓRICO FAMILIAR DE MUTAÇÃO NO *BRCA1*

Clara Contente Padilha

Rhaissa dos Reis Vieira

Jackeline Corsino Gonçalves

Antonio Victor Rodrigues da Silva

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511086>

CAPÍTULO 7..... 101

GENE *ATM* E SUSCETIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA: UM OLHAR CIENTÍFICO

Thaynara Alves Rodrigues

Amanda Schwanz Turra

Elisa Soares Fassarella

João Victor Heringer Rosa

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511087>

CAPÍTULO 8..... 120

GENÉTICA E ONCOLOGIA: O IMPACTO DAS MUTAÇÕES NO GENE *CDH1* NO CÂNCER GÁSTRICO

Débora dos Santos Alves

Aurea Maria de Jesus Neta

Luiz Carlos Ferrarini

Maria Eduarda de Paula Comper

Vinicius Eduardo Daleprane

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511088>

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO 9135

CÂNCER DE MAMA E *BRCA2*: COMO A GENÉTICA MOLDA O RISCO E AS DECISÕES TERAPÊUTICAS

Nathalia Pinto Nascimento

Júlia Raposo Vieira Medeiros

Sofia Battaglia da Silva

Ludmila Coelho Mendonça

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8942511089>

CAPÍTULO 10.....152

HERDEIROS DO RISCO: O PAPEL DA GENÉTICA NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Brayhan Cristofer Costa Mello

Gabriel de Rezende Teixeira Bedim Jana

Guilherme Maia Chaves

Fabio Henrique Wanzeler Carvalho

Ludmila Coelho Mendonça

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.89425110810>

CAPÍTULO 11.....167

GENÉTICA E ONCOLOGIA DE PRECISÃO: SÍNDROME DE LYNCH E OS DESAFIOS DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

Vitória de Oliveira de Melo

Fernanda Dazilio dos Reis

Arthur Augusto Patrício da Silva Batista

Ludmila Coelho Mendonça

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Matheus Correia Casotti

Taissa dos Santos Uchiya

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.89425110811>

SOBRE OS AUTORES.....187

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 191



CAPÍTULO 1

A INFLUÊNCIA DA MUTAÇÃO *BRCA2* NO CÂNCER DE PRÓSTATA E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

Lucas Coscioni Cardoso de Carvalho

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Beatriz Hanashiro

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Júlia Reche Balestrin

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Lara Bressanini Siqueira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santos, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de próstata é comum e exige rastreamento precoce e avaliação genética. **RELATO DE CASO:** Paciente do sexo masculino, 63 anos, com histórico familiar de câncer de mama associado à mutação no gene *BRCA2* e quadro clínico sugestivo de neoplasia prostática. **RESULTADOS:** Portadores de mutação no gene *BRCA2* apresentam risco de até 20% de desenvolver câncer de próstata até os 85 anos, percentual superior ao da população geral e crescente com a idade. **DISCUSSÃO:** Análise dos principais fatores associados ao câncer de próstata, com ênfase nas implicações da mutação no gene *BRCA2*, suas relações hereditárias e a relevância dos testes genéticos e estratégias de rastreamento para a prevenção e o manejo da doença. **CONCLUSÃO:** A mutação *BRCA2* impacta o risco, a progressão

e o tratamento do câncer de próstata, destacando a importância do rastreamento genético e de abordagens terapêuticas personalizadas.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA2* 1. Câncer de próstata 2. Genética 3. Histórico familiar 4. Mutação 5.

THE INFLUENCE OF *BRCA2* MUTATION IN PROSTATE CANCER AND ITS CLINICAL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** Prostate cancer is common and requires early screening and genetic evaluation. **CASE REPORT:** Male patient, 63 years old, with a family history of breast cancer associated with a *BRCA2* gene mutation and a clinical presentation suggestive of prostate neoplasm. **RESULTS:** If the patient has the same mutation, the risk of developing prostate cancer by age 85 is 20%. **DISCUSSION:** Analysis of factors related to prostate cancer, with emphasis on the *BRCA2* mutation, its hereditary associations, the importance of genetic testing, and screening exams for prevention and disease management. **CONCLUSION:** The *BRCA2* mutation impacts the risk, progression, and treatment of prostate cancer, highlighting the importance of genetic screening and personalized therapeutic approaches.

KEYWORDS: *BRCA2* 1. Prostate cancer 2. Genetics 3. Family history 4. Mutation 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é um dos mais comuns entre os homens, com alta incidência e impacto na saúde pública. Em 2023, foram diagnosticados cerca de 288.300 novos casos nos Estados Unidos, representando 29% dos cânceres masculinos. Apesar da redução na incidência entre 2007 e 2014, um recente aumento anual de 3% reforça a importância do rastreamento, que envolve exame digital retal, dosagem de antígeno prostático específico (PSA) e biópsia guiada por ultrassonografia.¹

Avanços em imagem, como a ressonância magnética multiparamétrica, têm aprimorado a detecção precoce e a caracterização tumoral. Estudos em oncogenética evidenciam o papel de mutações em genes de reparo do DNA, como *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* e *PALB2*, associados a tumores mais agressivos e prognósticos desfavoráveis.¹

A avaliação genética permite personalizar o tratamento e identificar riscos familiares, especialmente em indivíduos com histórico de câncer, como de mama e de pâncreas. Esses avanços reforçam a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes.¹

RELATO DE CASO

J.M., homem pardo de 63 anos, medindo 1,75m e pesando 78 kg. Refere histórico de dificuldade urinária progressiva nos últimos oito meses, caracterizada por jato urinário fraco, aumento da frequência miccional, especialmente noturna, e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Relata também desconforto pélvico intermitente e cansaço persistente nas últimas semanas. Não possui histórico prévio de doenças prostáticas ou cirurgias. Na história familiar, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de mama 69 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA2* durante investigação genética. A mãe, atualmente com 85 anos, apresenta histórico de hipotireoidismo controlado. O paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, mantém uma dieta equilibrada e pratica atividade física moderada regularmente. O exame físico revelou próstata aumentada, nodular e de consistência endurecida ao toque retal. Não foram identificados linfonodos palpáveis ou outros sinais clínicos de disseminação à distância.

RESULTADOS

A partir do relato do caso, foi construído um heredograma (Figura 1) por meio da plataforma *Invitae: Family History Tool*, representando a história familiar do paciente. Esse recurso possibilita uma avaliação mais aprofundada dos aspectos genéticos que podem estar relacionados ao quadro clínico de J.M. O *pedigree* permite mapear as relações de parentesco entre os familiares, sendo uma ferramenta fundamental na identificação de critérios que justifiquem a realização de testes genéticos. Nesse contexto, chama atenção a irmã do paciente, que, além de ter sido diagnosticada com câncer de mama, apresenta uma mutação no gene *BRCA2*, evidenciando uma possível herança genética relevante.²

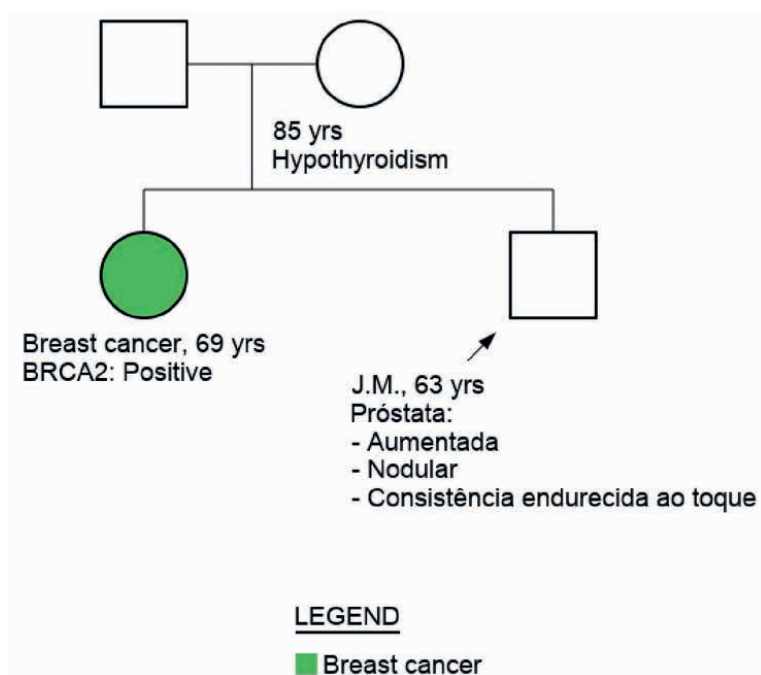


Figura 1: Heredograma do paciente J.M. (63 anos) com próstata aumentada, nodular e de consistência endurecida ao toque retal. A irmã do paciente (69 anos) possui mutação no gene *BRCA2* e apresenta diagnóstico de câncer de mama (breast cancer), destacado em verde. A mãe do paciente (85 anos) possui hipotireoidismo (hypothyroidism). Fonte: Invitae²

Outras plataformas digitais podem ser utilizadas como auxílio na gestão do caso, permitindo a estimativa do risco de desenvolvimento de câncer com base em uma análise multifatorial. Essas ferramentas consideram uma variedade de elementos, incluindo manifestações clínicas, antecedentes familiares, características genéticas e estilo de vida. A partir dessa avaliação abrangente, o profissional de saúde pode estabelecer estratégias mais precisas para rastreamento oncológico e monitoramento do paciente.³

Entre essas ferramentas, destaca-se a plataforma *QCancer*, que estima a probabilidade de um indivíduo apresentar um câncer já existente, mas ainda não detectado, levando em conta seus fatores de risco e sintomas atuais. É importante ressaltar que essa ferramenta não fornece um diagnóstico definitivo, mas sim um cálculo estatístico sobre a possibilidade de um câncer oculto. No caso analisado, os resultados (Quadro 1) indicam um risco de 7,99% do paciente possuir um câncer não diagnosticado, enquanto a chance de estar livre da doença é de 92,01%. Além disso, a plataforma detalha os riscos específicos para diferentes tipos de câncer, sendo relevante mencionar a estimativa de 6,99% para câncer de próstata.³

Quadro 1: Risco do indivíduo J.M. ter um câncer ainda não diagnosticado. Os resultados indicam um risco estimado de 7,99% para câncer, sugerindo uma baixa probabilidade de doença, mas não a descartando completamente. A chance de ausência do câncer é de 92,01%. Destaca-se ainda o risco específico de 6,99% para câncer de próstata, o que pode justificar um acompanhamento mais atento, especialmente se houver outros fatores de risco associados.

Cancer	Type	Risk
No cancer		92.01%
Any cancer		7.99%
	prostate	6.99%
	other	0.3%
	colorectal	0.19%
	blood	0.15%
	lung	0.14%
	gastro-oesophageal	0.1%
	renal tract	0.08%
	pancreatic	0.04%
	testicular	0%

No cancer (nenhum câncer); any cancer (qualquer câncer); type (tipo); risk (risco); prostate (próstata); other (outro); colorectal (colorretal); blood (sangue); lung (pulmão); gastro-oesophageal (gastro-esofageal); renal tract (trato renal); pancreatic (pancreático); testicular (testicular). Fonte: plataforma Qcancer.³

Por fim, a plataforma *ASK2ME - All Syndromes Known to Man Evaluator* (Avaliador de Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem) estima o risco de desenvolvimento de cânceres ao longo dos anos com base na análise de genes suscetíveis a variantes patogênicas hereditárias, apresentando os resultados em gráficos que permitem diferentes interpretações. A avaliação do paciente J.M. indica um aumento significativo do risco de neoplasias devido à presença da mutação no gene *BRCA2* (Figura 2), com a probabilidade de desenvolver câncer de próstata chegando a 20% até os 85 anos, quase o dobro em comparação a indivíduos sem a mutação. Além disso, a comparação entre os riscos de portadores e não portadores da variante patogênica ao longo do tempo (Figura 3) evidencia não apenas a maior suscetibilidade dos primeiros, mas também o aumento progressivo desse risco com o avanço da idade, reforçando a necessidade de acompanhamento contínuo.⁴

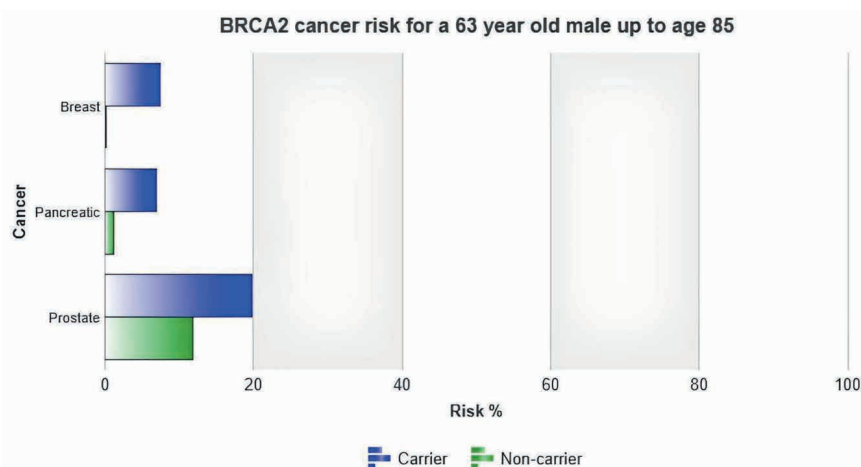


Figura 2: comparação dos riscos de desenvolvimento dos cânceres listados no eixo vertical, sendo eles câncer de mama (breast), de pâncreas (pancreatic) e de próstata (prostate), ao longo da vida de indivíduos do sexo masculino portadores ou não de variante mutada do gene *BRCA2*. O gráfico mostra que indivíduos portadores (carrier), representados pela coluna azul ao longo do eixo horizontal, possuem riscos mais elevados de desenvolver câncer, dos 63 aos 85 anos de idade, do que os indivíduos não portadores (non-carrier), representados pela coluna verde ao longo do eixo horizontal, principalmente em relação ao câncer de mama e ao pancreático. Nota-se que indivíduos não portadores possuem risco muito mais elevado de desenvolver câncer de próstata do que o câncer de mama e/ou de pâncreas.⁴

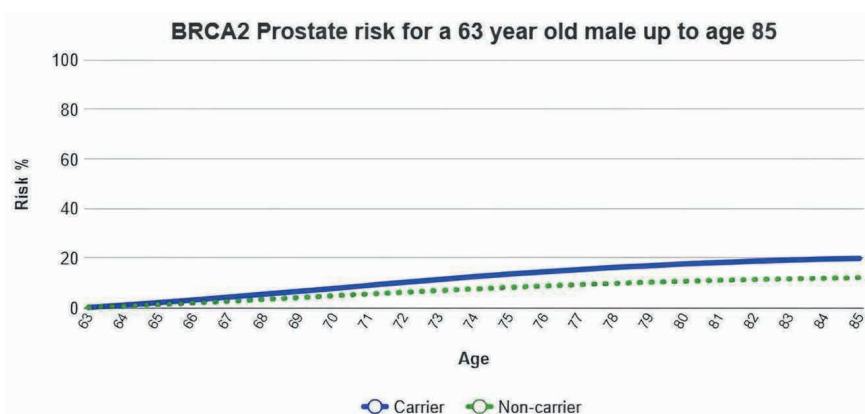


Figura 3: comparação dos riscos de desenvolvimento de câncer de próstata para indivíduos do sexo masculino, de 63 a 85 anos de idade, portadores e não portadores de variante patogênica do gene *BRCA2*. No eixo vertical tem-se o risco (risk) em percentagem, enquanto no eixo horizontal temos a idade do indivíduo em anos (age). É evidente que os indivíduos portadores (carrier), representados pela linha azul, possuem maior risco de desenvolver câncer de próstata quando comparados aos indivíduos não portadores (non-carrier), representados pela linha pontilhada verde. Nota-se também que, com o passar da idade, portadores e não portadores têm risco aumentado para desenvolvimento de câncer de próstata.⁴

DISCUSSÃO

A próstata é uma glândula situada na pelve, envolvendo a uretra e o colo da bexiga, além de estar próxima ao reto. Estruturalmente, pode ser dividida em zonas distintas: transicional, central e periférica, sendo esta última a mais acometida por alterações patológicas. A função prostática depende da ação da di-hidrotestosterona (DHT), um hormônio derivado da testosterona que estimula o crescimento e a atividade glandular. No câncer de próstata, a etiopatogênese envolve múltiplos fatores, incluindo alterações hormonais e interações entre o estroma e o epitélio glandular. A di-hidrotestosterona desempenha papel essencial ao ativar receptores que promovem a proliferação celular, enquanto fatores de crescimento, como FGF e TGF- β , também contribuem para a progressão tumoral. Além disso, mutações genéticas e modificações epigenéticas favorecem a transformação maligna, levando à perda do controle sobre o ciclo celular e à disseminação da doença.⁵

O câncer de próstata é altamente prevalente entre os homens, sendo o segundo mais comum no mundo, com incidência crescente após os 40 anos. O caso de J.M. apresenta clínica clássica de distúrbios prostáticos: sintomas urinários como jato fraco, aumento da frequência (sobretudo noturna) e sensação de esvaziamento incompleto, além de sinais físicos sugestivos de malignidade prostática (toque retal anormal). Ainda, seu caso adquire maior complexidade diante do histórico familiar significativo: sua irmã foi diagnosticada com câncer de mama associado à mutação no gene *BRCA2*.^{6,7}

Diante desse contexto clínico, a literatura evidencia que a ocorrência de neoplasias em familiares de primeiro grau, notadamente câncer de mama ou de próstata, configura um fator de risco significativo para o desenvolvimento de câncer prostático. Nessa perspectiva, estimativas indicam um aumento do risco em até 21% na presença de histórico familiar de câncer de mama, e em até 68% quando há antecedentes diretos de câncer de próstata. Esse padrão sugere uma conexão genética, possivelmente por mutações em genes como o *BRCA2*. Além disso, observa-se uma relação dose-resposta, na qual o risco oncológico aumenta proporcionalmente ao número de familiares afetados, sobretudo em casos diagnosticados precocemente, o que destaca a importância da avaliação genética nesse contexto clínico.^{6,7}

Nesse sentido, o câncer de mama da irmã e o quadro prostático do paciente J.M. exemplifica de forma concreta essa predisposição hereditária, destacando a relevância de se compreender o papel das mutações germinativas no gene *BRCA2*. Este gene, fundamental para a preservação da integridade genômica, atua como supressor tumoral de padrão autossômico dominante. Portanto, devido ao seu papel de reparo no DNA, ele frequentemente está associado a síndromes de predisposição ao câncer.⁷

Diante do exposto, o gene *BRCA2* atua de diversas maneiras de maneira a prevenir mutações associadas ao desenvolvimento do câncer. Uma de suas principais atuações se dá na reparação de quebras da dupla hélice do DNA por meio da recombinação homóloga - mecanismo altamente preciso que corrige danos genéticos sem perda de informação. Além disso, o *BRCA2* atua na proteção das forquilhas de replicação, prevenindo sua degradação por nucleases. Destaca-se, ainda, seu papel fundamental na mediação do carregamento da proteína *RAD51* sobre o DNA danificado, promovendo a formação de filamentos de nucleoproteína que viabilizam a busca por sequências complementares e a realização eficiente da recombinação homóloga. Portanto, quando *BRCA2* está mutado, o recrutamento de *RAD51* é prejudicado, tornando o reparo do DNA ineficaz e levando ao acúmulo de mutações que favorecem o desenvolvimento de cânceres agressivos, como os de mama, ovário, próstata e pâncreas.^{7,8}

Visto isso, caso o paciente seja diagnosticado com câncer de próstata (PCa) e apresente uma mutação germinativa no gene *BRCA2*, recomenda-se a ampliação da investigação genética devido à associação comprovada dessa mutação com outras neoplasias hereditárias. De acordo com as Diretrizes da NCCN, o teste genético germinativo é indicado para pacientes com doença metastática, regional (N1) ou localizada de alto e muito alto risco, devendo ser realizado por meio de painéis multigênicos que incluam, além de *BRCA2*, os genes *BRCA1*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*.¹⁷

Esses genes estão associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como as síndromes de câncer de mama e ovário hereditário e as síndromes de instabilidade de microssatélites, o que implica um risco aumentado para o desenvolvimento de outras neoplasias, como câncer de mama (inclusive masculino), câncer de pâncreas, câncer de ovário e câncer colorretal, por exemplo.¹⁷

O diagnóstico e o estadiamento do câncer de próstata seguem uma abordagem estruturada, fundamentada na avaliação clínica, laboratorial e por imagem. Nesse sentido, a investigação inicial inclui o toque retal, a dosagem do PSA, a biópsia prostática e exames de imagem avançados. Nesse ínterim, o toque retal é um procedimento essencial para a avaliação da próstata, permitindo a identificação de irregularidades, nodulações e áreas de endurecimento sugestivas de neoplasia maligna - realizado durante o exame físico do paciente.¹⁷

Já o PSA é um marcador tumoral amplamente utilizado no rastreamento e monitoramento do câncer de próstata, constituindo o principal exame laboratorial de rastreio. Nesse contexto, níveis elevados dessa proteína podem indicar malignidade, embora também estejam associados a condições benignas, como hiperplasia prostática benigna (HPB) e prostatite. Em pacientes com maior risco de serem

portadores de mutação no gene *BRCA2*, como no caso clínico apresentado, os níveis de PSA tendem a se elevar rapidamente devido à maior agressividade tumoral, exigindo um acompanhamento mais rigoroso.¹⁷

Diante da suspeita de malignidade, a biópsia prostática representa o exame definitivo para confirmação diagnóstica. Esse procedimento pode ser realizado por via transretal ou transperineal, sob orientação ultrassonográfica, permitindo a análise histopatológica do tecido prostático e a classificação do tumor conforme a Escala de Gleason.¹⁷

Entre os exames de imagem, a Ressonância Magnética Multiparamétrica (RMmp) é fundamental para a avaliação anatômica e funcional da próstata. Para tanto, utilizam-se sequências de difusão e perfusão para diferenciar tumores clinicamente significativos de alterações benignas. Ainda, em casos mais complexos, esse método auxilia a identificação de áreas suspeitas para biópsia dirigida.¹⁷

Para o estadiamento de casos de alto risco, destaca-se a utilização da tomografia por emissão de pósitrons com PSMA (PET-PSMA) para avaliar a extensão do tumor. Esse exame emprega radiotraçadores específicos para detectar a expressão do antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), proporcionando alta sensibilidade na identificação de metástases linfonodais e ósseas.¹⁷

No caso do paciente J.M., tendo em vista os resultados encontrados ao toque retal e o fato de ele possuir a mutação no gene *BRCA2* na família, é indicado que ele realize a dosagem de PSA e exames de imagem. Se os níveis de PSA estiverem elevados ou houver suspeita na ressonância magnética, deve ser indicada uma biópsia prostática.¹⁷

O estadiamento do paciente será baseado no sistema TNM (Quadro 2), que classifica a extensão do tumor primário (T), o envolvimento linfonodal (N) e a presença de metástases a distância (M). Essa classificação é crucial para guiar a escolha terapêutica e definir o prognóstico.¹⁷

Quadro 2: Quadro do American Joint Committee on Cancer (AJCC) com a classificação TNM para o câncer de próstata (8ª edição, 2017). O quadro define os estágios do tumor primário (T) com base em sua extensão, desde tumores não palpáveis (T1) até aqueles que invadem estruturas adjacentes (T4), auxiliando no estadiamento e tratamento da doença. Fonte: NCCN.¹⁷

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System For Prostate Cancer (8th ed., 2017)
Table 1. Definitions for T, N, M
Clinical T (cT)

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor that is not palpable
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy found in one or both sides, but not palpable
T2	Tumor is palpable and confined within prostate
T2a	Tumor involves one-half of one side or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one side but not both sides
T2c	Tumor involves both sides
T3	Extraprostatic tumor that is not fixed or does not invade adjacent structures
T3a	Extraprostatic extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.

Quanto ao tratamento do câncer de próstata, ele inclui diversas abordagens, dependendo do estágio da doença e das características do tumor. Nesse contexto, as principais opções são a cirurgia, como a prostatectomia radical; a radioterapia, que pode ser externa ou braquiterapia; e a terapia hormonal, que reduz os níveis de andrógenos para desacelerar o crescimento do tumor.⁷

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, os inibidores de PARP exploram essa fragilidade tumoral ao bloquear a reparação de quebras simples no DNA, que acabam se convertendo em quebras duplas letais para células sem *BRCA2* funcional. Ainda, além de impedir o reparo do DNA, esses inibidores podem aprisionar a enzima PARP1 na cromatina, criando lesões tóxicas que exigem recombinação homóloga para serem removidas. Dessa forma, como as células tumorais com mutação em *BRCA2* não conseguem reparar esses danos, elas acumulam instabilidade genômica e entram em colapso.⁸

Em contraste, células normais, que ainda possuem *BRCA2* ativo e recrutam RAD51 normalmente, podem contornar esses efeitos, tornando essa abordagem altamente seletiva contra tumores *BRCA*-mutados. Portanto, tais mutações - frequentemente herdadas - podem predispor indivíduos ao câncer de próstata e a outras neoplasias, principalmente aquelas com comportamento mais agressivo e letal.⁷

Diante do exposto, estudos recentes apontam que uma proporção significativa dos cânceres de próstata avançados exibe defeitos no reparo do DNA associados a mutações no *BRCA2*, o que impacta negativamente o prognóstico e abre a possibilidade para terapias direcionadas (como inibidores de PARP). Logo, além de sua relevância na predisposição ao câncer, o *BRCA2* é fundamental para a estratificação de risco e a personalização do tratamento oncológico.⁷

O monitoramento após o tratamento depende do tipo de tratamento adotado. As abordagens mais frequentemente utilizadas são a radioterapia e a prostatectomia radical. Em ambos os casos, recomenda-se a dosagem de PSA a cada 6 a 12 meses nos primeiros cinco anos após o tratamento, seguida de acompanhamento anual posteriormente.¹⁷

No contexto da radioterapia, a definição padrão de recidiva bioquímica segue os critérios estabelecidos pelo Consenso de Phoenix. Considera-se que houve recidiva quando o valor de PSA aumenta em pelo menos 2 ng/mL acima do nadir, que é o menor valor de PSA atingido após o tratamento, isso com ou sem terapia hormonal. Contudo, elevações menores que esse limite (2 ng/mL) podem justificar uma investigação precoce, especialmente em pacientes mais jovens ou com bom estado geral, considerados potenciais candidatos a terapias locais adicionais.¹⁷

Por sua vez, após a prostatectomia radical, considera-se que há PSA persistente quando os níveis séricos do marcador não se tornam indetectáveis no período pós-operatório. Já a recidiva bioquímica é caracterizada pela elevação do PSA, previamente indetectável, com confirmação em pelo menos duas dosagens consecutivas, ou quando atinge valores acima de 0,1 ng/mL. Nesses casos, a decisão por realizar exames de imagem ou iniciar tratamento deve ser baseada não apenas nos valores absolutos de PSA, mas também em fatores clínicos e patológicos, como características do tumor, margens cirúrgicas, invasão de estruturas adjacentes, tempo para a recidiva e, quando disponível, resultados classificadores genômicos.¹⁷

Fatores genéticos apresentam forte associação com o câncer de próstata (PCa), destacando-se, entre eles, a hereditariedade como um dos principais determinantes na sua etiologia. Muitas das mutações hereditárias promovem alterações funcionais em células saudáveis, seja por meio da desregulação da expressão gênica, seja pelo comprometimento direto de suas funções. No contexto específico do câncer de próstata, tais alterações favorecem um ambiente celular propenso à instabilidade

genômica, facilitando a transição de células prostáticas normais para um fenótipo neoplásico e, consequentemente, elevando o risco de desenvolvimento tumoral nesse tecido.⁹

Complementarmente, fatores hereditários são a causa de 5-15% dos casos de câncer de próstata, sendo que os genes mais relacionados são os de reparo de incompatibilidade e os de recombinação homóloga. Os principais genes de reparo de incompatibilidade relacionados ao câncer de próstata hereditário (HPCa) são *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, enquanto os de recombinação homóloga são *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, sendo que os genes mutados relacionados à recombinação homóloga têm maior prevalência nos casos de câncer prostático. Além do câncer de próstata, diversas outras neoplasias estão associadas a mutações germinativas nos genes de predisposição ao câncer. Alterações em *BRCA1* e *BRCA2*, por exemplo, também conferem risco aumentado para câncer de mama, ovário, pâncreas e melanoma. Da mesma forma, mutações nos genes *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS2* — frequentemente relacionados à síndrome de Lynch — estão implicadas em neoplasias colorretais e uterinas.¹² Ademais, *loci* de suscetibilidade ao câncer de próstata hereditário (HPCa) já foram identificados em quase todos os cromossomos, com exceção dos cromossomos 15, 16, 21 e 23.¹⁰

Os fatores de risco para PCa são inúmeros e influenciam em diferentes intensidades na probabilidade de desenvolvimento da doença. Por exemplo, histórico familiar de PCa, câncer hereditário de mama e ovário, Síndrome de Lynch estão entre os fatores de risco mais importantes quando comparados à idade, raça, etnia e fatores ambientais, com risco estimado entre 40% - 50%.¹⁴ A idade se caracteriza como fator de risco uma vez que a probabilidade de desenvolver PCa aumenta drasticamente com o envelhecimento, principalmente a partir dos 60 anos, já que a incidência é maior que 500 casos a cada 100000 homens nesta faixa etária, quando antes dos 50 esta taxa se reduz para menos de 1 caso a cada 100000 homens. Portanto, no caso relatado, o probando possui alguns fatores de risco para PCa, sendo eles: idade e histórico familiar.⁹ Além disso, o probando possui uma irmã com *BRCA+* e CA de mama, e estudos recentes mostraram que ter um parente de primeiro grau com CA de mama está associado a um risco 1,2 vezes maior de desenvolver PCa.¹¹

Diante do exposto, cabe pontuar que a presença de mutação germinativa em *BRCA2* está associada a um aumento de 2 a 6 vezes no risco de câncer de próstata. Estudos indicam que homens *BRCA+* apresentam tumores de *Gleason Score* mais alto, o que está diretamente associado a uma progressão mais rápida da doença e a uma maior taxa de metástases linfonodais e ósseas. Além disso, esses pacientes frequentemente apresentam menor resposta à terapia de privação androgênica, o que pode exigir abordagens terapêuticas mais precoces e intensivas. Além do impacto direto no prognóstico do câncer de próstata, indivíduos com mutação

BRCA2 também apresentam um risco aumentado para outros tipos de câncer, como câncer de mama masculino, câncer de pâncreas e melanoma, tornando essencial um rastreamento oncológico mais amplo e um acompanhamento multidisciplinar. Ainda, a identificação dessa mutação também tem repercussões importantes para os familiares, uma vez que ela é hereditária e segue um padrão autossômico dominante. Isso significa que parentes de primeiro grau têm uma chance de 50% de também serem portadores da mutação, tornando essencial o aconselhamento genético e a realização de testes para avaliação do risco.¹²

Dessa forma, pacientes com câncer de próstata e mutação *BRCA2* requerem uma abordagem diferenciada, com rastreamento precoce, estadiamento preciso e terapias mais direcionadas, a fim de reduzir o impacto da progressão acelerada da doença e melhorar o prognóstico a longo prazo. O acompanhamento de J.M. deve ser baseado nas diretrizes do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), com avaliação frequente para detecção precoce de progressão tumoral e investigação de elegibilidade para terapias direcionais.¹²

Embora a presença de mutações em genes supressores de tumores, como o *BRCA2*, seja tradicionalmente considerada um fator de risco determinante para o câncer de próstata, sua manifestação resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e biológicos. O envelhecimento, reconhecido como o maior fator de risco para o desenvolvimento de câncer, está intimamente ligado a alterações celulares e moleculares.¹³

Enquanto células cancerígenas exibem um “ganho de função e aptidão” – permitindo proliferação descontrolada e sobrevivência em condições adversas – as células envelhecidas demonstram uma “perda de função e aptidão”. Essa dualidade evidencia que, apesar do envelhecimento favorecer o acúmulo de danos celulares, as respostas a esses danos podem variar amplamente entre os indivíduos.¹³

Os processos biológicos envolvidos nas neoplasias incluem instabilidade genômica, alterações na proteostase, processos inflamatórios crônicos, modificações metabólicas, danos macromoleculares, disfunção de células-tronco/progenitoras, modificações epigenéticas e o fenômeno da senescência celular. Danos celulares acumulados ao longo do tempo impulsionam a seleção de mutações que podem favorecer um fenótipo maligno. Além disso, a disfunção mitocondrial – decorrente do acúmulo de mutações no genoma mitocondrial – contribui significativamente para o crescimento e progressão tumoral.¹³

Além disso, a incidência do câncer de próstata aumenta exponencialmente com a idade, sendo extremamente rara em indivíduos com menos de 40 anos e crescendo acentuadamente em faixas etárias mais avançadas. Mesmo entre indivíduos portadores de mutações predisponentes, como as de *BRCA2*, a manifestação clínica

pode variar dramaticamente: enquanto alguns desenvolvem a doença em idades relativamente jovens com formas mais agressivas, outros podem nunca manifestá-la, evidenciando a expressividade variável das mutações. Essa variabilidade ressalta que o câncer de próstata não é uma consequência inevitável do envelhecimento, mas sim o resultado da interação entre predisposição genética e outros fatores moduladores do risco.^{7,14}

Em síntese, a associação entre envelhecimento e câncer de próstata reflete a complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos. O envelhecimento, ao mesmo tempo em que impõe maior risco pela acumulação de danos celulares e instabilidade genômica, interage com fatores de penetrância e variabilidade individual que determinam a expressão clínica da doença.^{7,14}

Escolhas e estilos de vida também são fatores capazes de aumentar ou diminuir o risco de desenvolvimento de câncer de próstata. Nesse sentido, dieta balanceada, atividade física e hábitos de vida saudáveis são medidas de prevenção ao câncer de próstata. Estudos relatam que dietas ocidentais, caracterizadas pela alta quantidade de carne vermelha e de gordura, podem aumentar o risco de desenvolvimento de Pca quando comparada a dietas orientais, como a japonesa e a mediterrânea. Assim, as dietas ricas em peixe, vegetais, frutas e legumes são capazes de diminuir os riscos do indivíduo para Pca.⁹

A prática regular de atividade física também se associa à redução do risco de desenvolvimento de Pca. Nesse sentido, evidências indicam que indivíduos com níveis mais elevados de atividade física apresentam menor mortalidade específica por Pca e, entre os pacientes diagnosticados, maior sobrevida livre da doença.¹¹

Estudos recentes também apontam que níveis adequados de vitamina D no organismo estão associados a uma menor probabilidade de desenvolvimento de Pca. Tal efeito parece estar relacionado à ação antiproliferativa da vitamina D sobre as células prostáticas, especialmente quando sua concentração sérica é favorecida pela maior exposição à radiação ultravioleta.¹⁶ Além disso, destaca-se a importância de evitar hábitos comportamentais que aumentam o risco da doença, como o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e a obesidade.¹¹

O avanço da genética molecular revolucionou a compreensão e o manejo dos diferentes tipos de cânceres, incluindo o de próstata, especialmente no contexto de pacientes portadores de mutações germinativas em genes associados à predisposição ao câncer, como o *BRCA2*. A testagem genética no câncer de próstata tem se tornado uma ferramenta indispensável na estratificação de risco, no aconselhamento familiar e na escolha terapêutica.¹²

Diante desse contexto, as diretrizes do NCCN estabelecem critérios para a testagem genética e fornecem um arcabouço fundamental para a tomada de decisões clínicas. O painel recomenda testes genéticos germinativos para pacientes com câncer de próstata que apresentem qualquer um dos seguintes critérios: familiares ou parentes que tenham ou tiveram câncer de próstata ou outros tipos de câncer (câncer de mama, câncer de ovário, câncer de intestino, entre outros); histórico familiar de mutações em certos genes, como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* e outros; câncer de próstata de alto risco, muito alto risco, regional ou metastático, independentemente do histórico familiar; ancestralidade judaica Ashkenazi; ter qualquer tipo de câncer. O fato do paciente J.M. possuir familiares com mutação germinativa confirmada em *BRCA2* na família e histórico familiar de câncer de mama, se encaixa nos critérios preconizados pelo NCCN, exigindo uma abordagem diferenciada.¹²

Apesar da importância crescente da testagem genética, sua implementação enfrenta vários desafios. Um dos principais entraves é o impacto emocional e psicológico da testagem, uma vez que o conhecimento de uma predisposição genética ao câncer pode gerar ansiedade, depressão e estresse significativo nos pacientes e familiares. Além disso, a discriminação genética é uma preocupação relevante, pois indivíduos diagnosticados com mutações patogênicas podem enfrentar dificuldades para a obtenção de seguros de saúde e oportunidades de trabalho. Outro desafio consiste na questão da acessibilidade, visto que muitos testes genéticos possuem custos elevados e nem sempre estão disponíveis no sistema público de saúde, limitando sua utilização em larga escala.¹⁷

CONCLUSÃO

A mutação *BRCA2* tem um impacto significativo na predisposição ao câncer de próstata, influenciando não apenas o risco de desenvolvimento da doença, mas também sua agressividade e resposta ao tratamento. O caso de J.M. ilustra como a predisposição genética pode influenciar não apenas o risco de desenvolvimento da neoplasia, mas também sua progressão e resposta terapêutica.

A integração dos resultados obtidos com as plataformas digitais reforça a relevância da abordagem genética no manejo do câncer de próstata hereditário. A construção do heredograma por meio da *Invitae Family History Tool* evidenciou a importância de mapear a história familiar, destacando a presença de mutação no gene *BRCA2* na irmã do paciente, o que corrobora a predisposição genética para o desenvolvimento de neoplasias.

Complementarmente, a análise multifatorial realizada pela plataforma *Qcancer*, com um risco estimado de 7,99% para a existência de um câncer ainda não diagnosticado – e, especificamente, 6,99% para câncer de próstata –, reforça a necessidade de vigilância contínua e de estratégias de rastreamento oncológico individualizadas, mesmo diante de uma probabilidade relativamente baixa.

Adicionalmente, a utilização da plataforma *ASK2ME* permitiu uma avaliação longitudinal, demonstrando que a presença da mutação *BRCA2* eleva significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de próstata, chegando a 20% até os 85 anos – quase o dobro em comparação com indivíduos sem a mutação. Esse comparativo, evidenciado por gráficos que contrastam riscos entre portadores e não portadores da variante patogênica, enfatiza não apenas o aumento do risco com o avanço da idade, mas também a importância de um acompanhamento rigoroso e personalizado.

Portanto, o caso de J.M. ilustra de forma abrangente como a integração dos dados genéticos com ferramentas de avaliação de risco aprimora o diagnóstico e orienta a escolha de terapias-alvo, como os inibidores de PARP, que podem transformar o manejo da doença. Essa abordagem integrada possibilita a definição de estratégias preventivas e terapêuticas mais precisas, influenciando diretamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Em síntese, os avanços na oncogenética, aliados ao uso de plataformas digitais, solidificam a importância do aconselhamento genético e do rastreamento familiar na prática clínica, contribuindo para a construção de um cuidado verdadeiramente personalizado e eficaz.

Além das implicações clínicas diretas, a identificação de mutações germinativas reforça a importância do aconselhamento genético e do rastreamento familiar. Parentes de primeiro grau podem apresentar risco elevado para neoplasias associadas ao *BRCA2*, tornando essencial a realização de testes preditivos e a adoção de estratégias preventivas. O aconselhamento adequado também auxilia na mitigação dos impactos emocionais e socioeconômicos associados a esse tipo de diagnóstico, garantindo um cuidado integral ao paciente e a seus familiares.

Dessa forma, o avanço da oncogenética e a aplicação de diretrizes baseadas em evidências fortalecem uma abordagem mais personalizada e eficaz no combate ao câncer de próstata hereditário. A utilização de terapias-alvo, como os inibidores de PARP, exemplifica como o conhecimento genético pode transformar o manejo da doença, proporcionando melhores taxas de resposta e maior sobrevida aos pacientes. À medida que novas descobertas surgem, a integração entre genética e oncologia continuará sendo um pilar essencial para o desenvolvimento de estratégias inovadoras que promovam o diagnóstico precoce, o tratamento individualizado e, acima de tudo, uma melhor qualidade de vida para os indivíduos afetados.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Wilson TK, Zishiri OT. Prostate Cancer: A Review of Genetics, Current Biomarkers and Personalised Treatments. *Cancer Reports*. 2024 Oct 1;7(10). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39410867/> >. Acesso em 19/03/2025.
2. Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 18 mar. 2025
3. Qcancer Risk Prediction Tools. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 18 mar. 2025
4. ASK2ME Calculator. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>. Acesso em: 18 mar. 2025
5. Brasileiro Filho G. Bogliolo Patologia. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. Acesso em: 18 mar. 2025
6. Barber L, Gerke T, Markt SC, Peisch SF, Wilson KM, Ahearn T, et al. Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk. *Clinical Cancer Research*. 2018 Aug 6;24(23):5910–7. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6279573/>. Acesso em: 18 mar. 2025
7. Junejo N, AlKhateeb S. BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. Comprehensive review and update. *Saudi Medical Journal*. 2020 Jan 7;41(1):9–17. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7001059/>. Acesso em: 18 mar. 2025
8. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair*. 2018 Nov; 71:172–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177437/>. Acesso em: 18 mar. 2025
9. 1.Wilson TK, Zishiri OT. Prostate Cancer: A Review of Genetics, Current Biomarkers and Personalised Treatments. *Cancer Reports*. 2024 Oct 1;7(10). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39410867/> >. Acesso em 19/03/2025.
10. 1.Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *International Journal of*

Molecular Sciences. 2021 Apr 4;22(7):3753. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33916521/>>. Acesso em: 19/03/2025

11. 1.Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*. 2023 May 1;84(2). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>>. Acesso em: 19/03/2025.

12. Prostate Cancer Early Stage. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-early-patient.pdf>>. Acesso em: 19 mar. 2025.

13. S Sedrak M. The Aging–Cancer Cycle: Mechanisms and Opportunities for Intervention. *The Journals of Gerontology: Series A*. [Internet]. Dec 13;78(7):1234–1238. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10329223/>. Acesso em: 18 mar. 2025

14. Montégut, L., López-Otín, C. & Kroemer, G. Envelhecimento e câncer. *Mol Cancer* 23 , 106 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02020-z>

15. 1.Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. *European Urology*. 2023 May 1;84(2). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202314/>>. Acesso em: 19/03/2025.

16. 1.Loeb S, Schaeffer EM. Risk Factors, Prevention and Early Detection of Prostate Cancer. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2009 Sep;36(3):603–21. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616157/>>. Acesso em: 19/03/2025.

17. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Acesso em: 19 mar. 2025.



CAPÍTULO 2

CÂNCER DE PRÓSTATA E SUA RELAÇÃO COM OS GENES *CHEK2* E *BRCA2*

Renato do Nascimento de Martine

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

Nichollas Ananias Gouvêa

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

Luiz Claudio da Vitória Filho

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: Este estudo analisa a interação entre predisposição genética e fatores ambientais no câncer, utilizando um caso clínico de mutação germinativa no gene *CHEK2*. Esse gene regula o ciclo celular e a reparação do DNA, e mutações nele aumentam o risco de câncer. A relevância do rastreamento genético, especialmente em populações sub-representadas, é discutida. **RELATO DE CASO:** Paciente G.M., 60 anos, apresenta sintomas urinários e dor lombar. Com histórico familiar de cânceres diversos, teve PSA elevado (14 ng/mL) e exame físico indicativo de câncer de próstata. **RESULTADOS:** O risco global de câncer de G.M. é de 3,38%, com 2,44% para câncer de próstata. A mutação *CHEK2* 1100delC está associada a risco aumentado para câncer colorretal e renal. **DISCUSSÃO:** O caso destaca a importância do teste genético para guiar diagnóstico e tratamento, além das disparidades étnicas no acesso à oncogenética. **CONCLUSÃO:** O rastreamento genético e abordagens personalizadas são essenciais para o manejo de indivíduos com mutações predisponentes ao câncer.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA2* 1. *CHEK2* 2. Câncer de Próstata 3.

PROSTATIC CANCER AND ITS RELATION WITH THE GENES *CHEK2* AND *BRCA2*

ABSTRACT: INTRODUCTION: This study analyzes the interaction between genetic predisposition and environmental factors in cancer, using a clinical case of a germline mutation in the *CHEK2* gene. This gene regulates the cell cycle and DNA repair, and its mutations increase cancer risk. The relevance of genetic screening, especially in underrepresented populations, is discussed. **CASE REPORT:** Patient G.M., a 60-year-old male, presented with urinary symptoms and lower back pain. With a family history of various cancers, he had an elevated PSA (14 ng/mL) and a physical exam indicative of prostate cancer. **RESULTS:** G.M.'s overall cancer risk is 3.38%, with 2.44% for prostate cancer. The *CHEK2* 1100delC mutation is associated with an increased risk of colorectal and renal cancer. **DISCUSSION:** This case highlights the importance of genetic testing for guiding diagnosis and treatment, as well as ethnic disparities in access to oncogenetics. **CONCLUSION:** Genetic screening and personalized approaches are essential for managing individuals with cancer-predisposing mutations.

KEYWORDS: *BRCA2* 1. *CHEK2* 2. Prostatic Cancer 3.

INTRODUÇÃO

O caso clínico a seguir, apresenta elementos cruciais para a discussão sobre a interação entre predisposição genética e fatores ambientais no desenvolvimento do câncer. Trazendo a tona casos de cânceres em parentes próximos, incluindo uma mutação germinativa no gene *CHEK2* previamente identificada em seu irmão, levantando a hipótese de predisposição hereditária.

O gene *CHEK2* é notoriamente associado ao controle do ciclo celular, sendo fundamental na detecção de danos ao DNA e na ativação de mecanismos de reparo ou apoptose. Mutação germinativa neste gene pode aumentar o risco de diversos tipos de câncer, incluindo os observados na família do paciente. Este padrão destaca a relevância da análise genética em famílias de alto risco, especialmente em populações sub-representadas em estudos genéticos. Além disso, o *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 22 (22q12.1). Variantes patogênicas em *CHEK2/1100delC* foram abordadas neste capítulo.²⁰

Neste capítulo, será abordado o impacto das mutações no gene *CHEK2* no risco de câncer, a importância do rastreamento genético em famílias com histórico oncológico significativo no caso de G.M. contribuindo para o entendimento da genética do câncer em um contexto clínico e populacional mais amplo, além de comparar este gene com o *BRCA2*, tanto em aspecto de gravidade quanto ao prognóstico do paciente havendo um ou o outro gene. Através deste estudo, pretendemos explorar como as novas fronteiras da genética podem guiar estratégias de diagnóstico precoce, manejo clínico e aconselhamento genético.

RELATO DE CASO

G.M., homem negro de 60 anos, com 1,82 m de altura e 88 kg. Apresenta queixas de dificuldade progressiva para urinar, jato urinário fraco e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga há cerca de um ano. Nos últimos meses, refere aumento da frequência urinária noturna e episódios de dor lombar difusa, sem irradiação, levando-o a buscar atendimento médico. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer renal em seu pai aos 65 anos e câncer colorretal em seu irmão aos 52 anos. Uma prima paterna também foi diagnosticada com câncer de mama aos 48 anos. Durante o tratamento do irmão, foi detectada mutação germinativa no gene *CHEK2*. O paciente não apresenta histórico de tabagismo ou etilismo, e mantém um estilo de vida fisicamente ativo. Ao exame físico, o toque retal revelou próstata aumentada de tamanho, com consistência endurecida e presença de nódulo palpável. O antígeno prostático específico (PSA) apresentou-se elevado, com valor de 14 ng/mL.

RESULTADOS

1- QCANCER

O *QCancer* é uma ferramenta projetada para avaliar o risco de câncer em indivíduos, considerando tanto a probabilidade de um diagnóstico atual não identificado quanto a chance de desenvolver câncer nos próximos 10 anos. Por meio de algoritmos validados, o QCancer analisa dados clínicos rotineiros, incluindo idade, sexo, etnia, histórico médico, sintomas e fatores de risco individuais. Após a entrada dessas informações, o sistema gera uma pontuação de risco personalizada que pode ajudar médicos a priorizar investigações e intervenções apropriadas.²¹

Aplicando os dados clínicos no algoritmo citado, foi possível gerar resultados que indicam que G.M tem 3,38% de risco de ter um câncer ainda não diagnosticado e, conseqüentemente, 96,62% de chance de estar livre da doença. Além disso, o câncer específico que ele tem mais chance de ter é o câncer prostático (2,44%), seguido pelo câncer colorretal (Quadro 01).²¹

Quadro 01: Resultados da análise realizada pelo algoritmo da plataforma *QCancer*, que estima a probabilidade de um câncer ainda não diagnosticado com base nos dados clínicos do paciente. A análise indicou uma probabilidade de 96,62% de ausência de câncer, frente a um risco de 3,38% de presença de câncer ainda não identificado. Dentre os possíveis tipos, considerando o histórico clínico apresentado, o câncer de próstata é o mais provável, com uma chance estimada de 2,44%. Fonte: Adaptado de *QCancer*.²¹

Câncer	Tipo	Risco
Sem Câncer		96.62%
Qualquer Câncer		3.38%
	Prostático	2.44%
	Outros	0.27%
	Colorretal	0.24%
	Sangue	0.14%
	Pulmonar	0.1%
	Gastro-esofágico	0.09%
	Renal	0.07%
	Pancreático	0.03%
	Testicular	0.01%

2 - ASK2ME

A plataforma ASK2ME estima o risco de desenvolvimento de câncer ao longo da vida — da idade atual do paciente até os 85 anos — com base na mutação genética identificada. Neste caso, considerou-se que o paciente G.M. é portador de uma mutação no gene *CHEK2*, assim como seu irmão (Gráfico 01). A análise do gráfico gerado pelo algoritmo revela que o gene *CHEK2* (Checkpoint Kinase 2) e suas variantes estão significativamente associados aos cânceres colorretal, renal e prostático — resultado compatível com sua função como gene supressor tumoral, localizado no cromossomo 22q12.1.²⁴

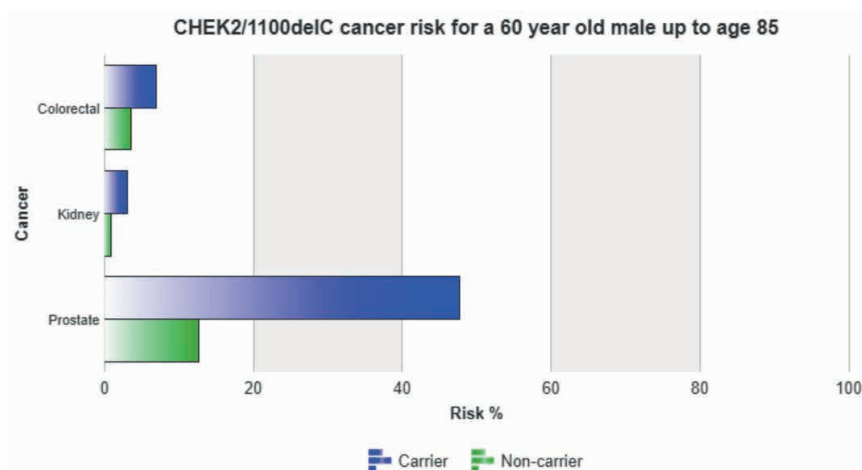


Gráfico 01: Gráfico de barras comparativo representando o risco de desenvolvimento de câncer entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* e não portadores. O gráfico compara as probabilidades de ocorrência de câncer colorretal, renal e prostático, evidenciando que indivíduos com a mutação (barras azuis) apresentam um risco significativamente maior em relação àqueles sem a mutação (barras verdes), reforçando a relevância clínica dessa alteração genética. Fonte: *Ask2Me*.²⁴

Com base na idade do paciente (60 anos), no sexo (masculino) e considerando a hipótese de que seja portador da mutação *CHEK2/1100delC*, foram elaborados gráficos de linha que comparam seu risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal (Gráfico 2), renal (Gráfico 3) e prostático (Gráfico 4) até os 85 anos, em relação à população geral não portadora da mutação. A análise desses gráficos demonstra que, embora o risco de câncer aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, os indivíduos portadores da mutação apresentam probabilidades significativamente mais elevadas em comparação à população sem a mutação.²⁴

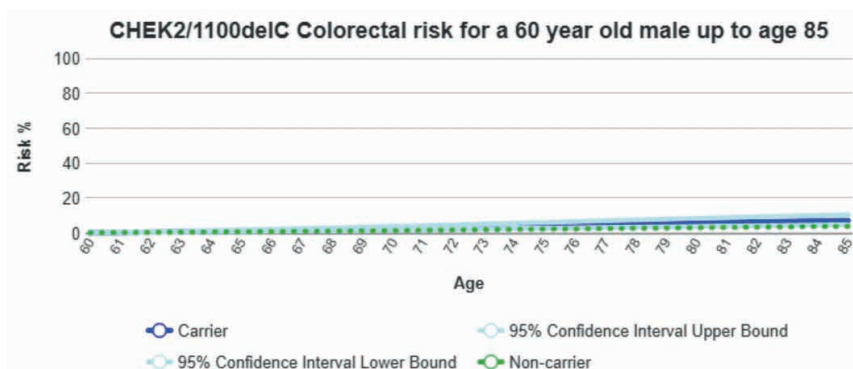


Gráfico 02: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer colorretal entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 6,99% aos 85 anos, em comparação a 3,69% na população geral não portadora. Fonte: Ask2Me.²⁴

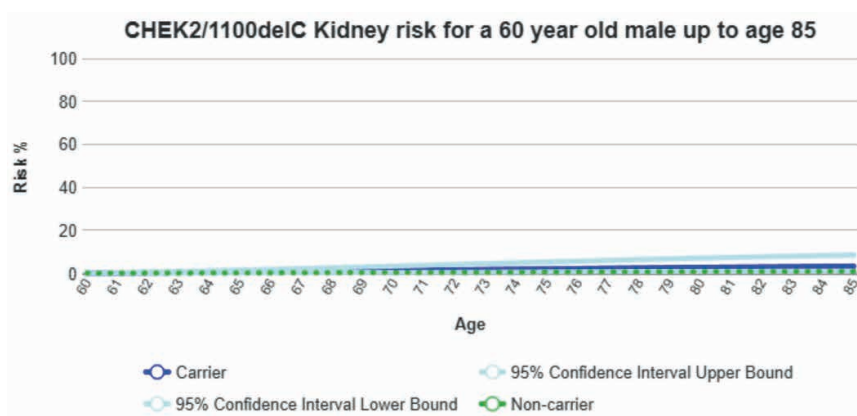


Gráfico 03: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer renal entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 3.17% aos 85 anos, em comparação a 0,89% na população geral não portadora. Fonte: Ask2Me.²⁴

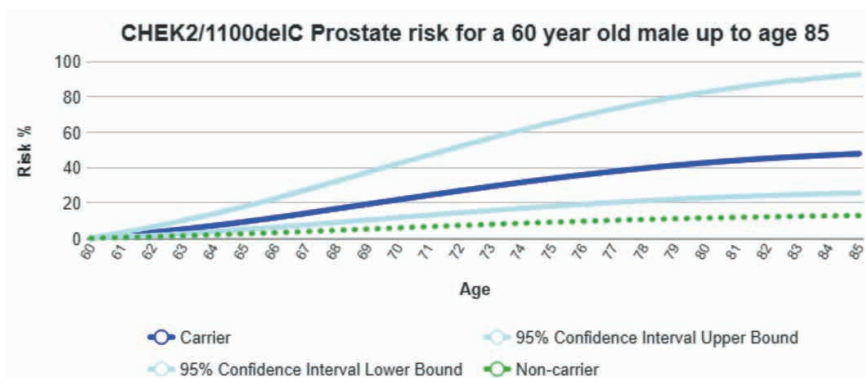


Gráfico 04: Comparativo do risco cumulativo de desenvolvimento de câncer prostático entre os 60 e 85 anos em indivíduos portadores da mutação *CHEK2/1100delC* (linha contínua azul) e não portadores (linha pontilhada verde). Observa-se que, embora o risco aumente progressivamente com a idade em ambos os grupos, indivíduos com a mutação apresentam um risco ligeiramente superior ao da população geral ao longo do tempo - atingindo 21.82% aos 70 anos, em comparação a 5.84% na população geral não portadora.. Fonte: Ask2Me.²⁴

Os gráficos acima demonstram que o risco de desenvolvimento dos três tipos de câncer analisados — colorretal, renal e prostático — aumenta progressivamente com a idade, tanto em indivíduos portadores quanto em não portadores da mutação *CHEK2/1100delC*. No entanto, observa-se que, em portadores da mutação, o risco oncológico é consistentemente mais elevado, evidenciando um aumento mais expressivo ao longo dos anos em comparação à população geral.²⁴

3. Heredograma

Por fim, foi construído um heredograma do paciente em estudo (Figura 01), com o objetivo de esquematizar os principais achados familiares, permitindo uma análise mais aprofundada do histórico genético e de seus possíveis desdobramentos diagnósticos, a fim de otimizar o processo de aconselhamento genético. O heredograma foi elaborado por meio da plataforma Invitae e evidencia um histórico oncológico familiar relevante, destacando-se a presença da mutação *CHEK2* em um parente de primeiro grau (irmão do paciente), o que pode sugerir uma possível correlação hereditária entre essa alteração genética e os cânceres observados na família.²⁵

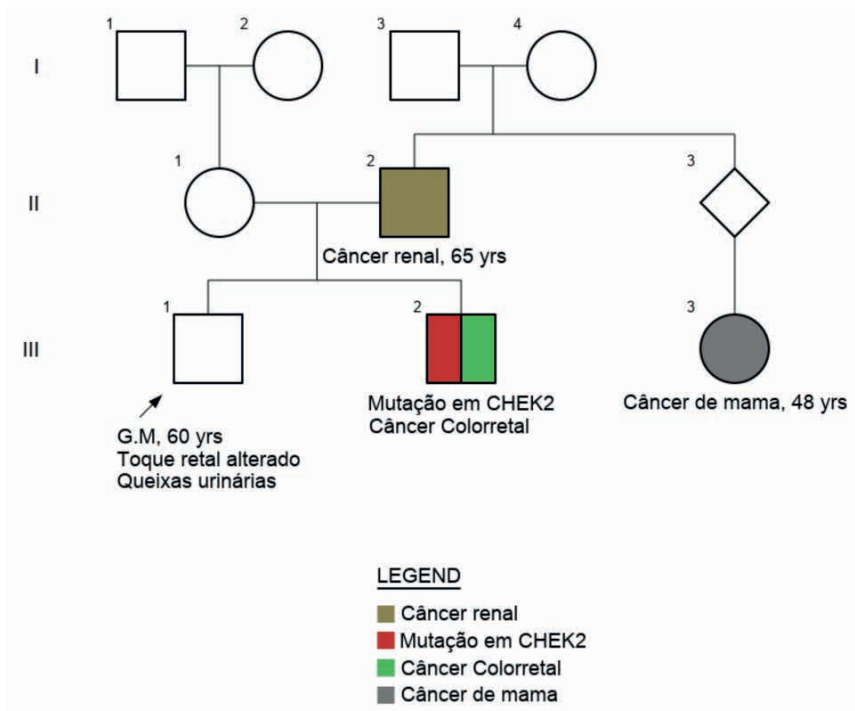


Figura 01: Heredograma do paciente G.M.. O diagrama evidencia um importante histórico familiar de câncer, com dois parentes de primeiro grau diagnosticados com neoplasias: o pai, com câncer renal, e o irmão, com câncer colorretal e mutação confirmada no gene *CHEK2*. Registra-se ainda uma prima paterna com diagnóstico de câncer de mama aos 48 anos, idade considerada jovem para esse tipo de neoplasia. O próprio paciente apresenta sinais clínicos sugestivos de alteração prostática, sendo o câncer de próstata um dos tumores mais associados à mutação *CHEK2*, reforçando a relevância clínica e genética desse achado. Fonte: *Invitae*.²⁵

DISCUSSÃO

No caso clínico em questão, o paciente apresenta sinais e sintomas compatíveis com alterações no trato geniturinário, como dificuldade progressiva para urinar, jato urinário enfraquecido, aumento da frequência miccional e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Diante desse quadro clínico, aliado a um importante histórico familiar de risco oncológico, foi indicada a realização de exames laboratoriais e toque retal, cujos resultados foram sugestivos de malignidade. Assim, diante do conjunto de achados, suscita-se a hipótese de câncer de próstata — a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em homens e uma das principais causas de mortalidade oncológica masculina, com estimativas de cerca de 366 mil óbitos por ano em nível global.¹

Adicionalmente, é relevante pontuar que o irmão do paciente possui testagem genética positiva para a mutação em *CHEK2*, gene associado ao risco aumentado de diversos tipos de cânceres, especialmente prostático, colorretal e renal. Esse gene é responsável pela expressão de uma quinase chave na regulação do ciclo celular, impactando de forma importante na resposta ao dano do DNA.^{2,24}

De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), mutações no gene *CHEK2* estão associadas a um risco aumentado não apenas para os cânceres colorretal, renal e prostático, mas também para outras neoplasias, como câncer de mama e câncer de tireoide. Esse aumento do risco oncológico está diretamente relacionado à função da proteína CHEK2 na manutenção da integridade genômica. Em situações de quebras de DNA em fita dupla, a proteína CHEK2 atua inibindo a fosfatase CDC25C e estabilizando a proteína supressora tumoral p53, promovendo a parada do ciclo celular na fase G1, o que permite o reparo do dano antes da progressão do ciclo. Assim, mutações no gene CHEK2 comprometem essa via de resposta ao dano no DNA, favorecendo a proliferação celular desordenada e, conseqüentemente, o aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer.^{3-6, 24}

Adicionalmente, a proteína CHEK2 desempenha um papel fundamental na manutenção de diversas vias de reparo do DNA, incluindo aquelas mediadas por proteínas da família BRCA. Em particular, a CHEK2 atua por meio da fosforilação do BRCA1, facilitando sua ativação e permitindo que ele contribua para a sobrevivência celular frente a danos genéticos. Além do BRCA1, a CHEK2 interage funcionalmente com outras proteínas críticas, como BRCA2, TP53 e ATM — todas envolvidas em mecanismos de reparo por recombinação homóloga (HRR), um dos sistemas mais eficientes para correção de quebras de fita dupla no DNA, consideradas uma das formas mais severas de lesão genômica. Dessa forma, mutações em genes como *CHEK2*, *BRCA* e *ATM* comprometem essa via de reparo, favorecendo o acúmulo de mutações, a instabilidade genômica e, conseqüentemente, o aumento da predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, especialmente os cânceres colorretal, de mama e de próstata.^{13,22-24} Ainda, mutações nesses genes de reparo estão associados a maior risco de metástase, tornando o manejo desses pacientes mais complexo.¹⁷

Dessa forma, explorar a relação entre mutações em genes HRR e síndromes hereditárias com predisposição oncológica é essencial, uma vez que esses genes estão associados a um amplo espectro de tumores sólidos, muitas vezes compondo síndromes hereditárias com padrões clínicos heterogêneos. Essa perspectiva se alinha diretamente ao histórico familiar do paciente G.M., cuja família apresenta múltiplos casos de câncer em órgãos distintos — como rins, mama e colorretal —, sugerindo uma falha compartilhada nos mecanismos de reparo genômico e reforçando a necessidade de uma abordagem integrada de rastreamento e diagnóstico genético.

Nesse contexto, torna-se fundamental a realização de testes genéticos para *CHEK2* e outros genes relacionados à via HRR, tanto no paciente quanto em seus familiares, além da implementação de uma vigilância ativa para possíveis tumores sincrônicos.⁸⁻¹⁰

Diante do exposto, compreender a correlação entre mutações germinativas em genes de reparo do DNA e o risco oncológico aumentado é fundamental para o raciocínio diagnóstico e para a definição de condutas clínicas personalizadas. Por exemplo, o câncer de próstata em indivíduos com mutações germinativas nos genes *BRCA* (*BRCAm*) apresenta um prognóstico mais desfavorável em comparação às neoplasias associadas a outras mutações, como no gene *CHEK2*. Nesse sentido, portadores de mutações *BRCAm* tendem a desenvolver tumores mais agressivos, frequentemente associados a menores tempos de sobrevida. Contudo, apesar da gravidade do quadro, esses pacientes podem se beneficiar de terapias-alvo específicas, como os inibidores de PARP, que exploram a deficiência no reparo por recombinação homóloga característica das mutações em *BRCA*, promovendo a morte seletiva das células tumorais.^{12,14-16,19,22}

Com os avanços na pesquisa dos genes HRR, têm-se ampliado as possibilidades de terapias direcionadas. Nesse cenário, ensaios clínicos recentes vêm explorando o uso de inibidores de PARP também em mutações de outros genes relacionados à via HRR, como o *CHEK2*. Embora menos frequente, mutações em *CHEK2* apresentaram, em alguns estudos, taxas de resposta comparáveis às observadas em portadores de mutações em *BRCA2*, sugerindo um potencial papel terapêutico para essa classe de medicamentos mesmo em contextos genéticos menos tradicionais. Dessa forma, essa evidência é particularmente relevante no caso do paciente G.M., pois, embora *CHEK2* não esteja entre os genes mais frequentemente investigados no câncer de próstata, sua associação com síndromes de predisposição hereditária ao câncer pode ampliar as opções terapêuticas disponíveis, incluindo a consideração de abordagens-alvo como os inibidores de PARP.^{7,8,10,11,17}

Do ponto de vista oncogenético, mutações no gene *CHEK2* são identificadas em cerca de 4% dos pacientes com câncer de próstata, com uma prevalência aproximadamente duas vezes maior entre aqueles com histórico familiar de câncer em comparação àqueles sem esse histórico. Além disso, indivíduos portadores dessa mutação tendem a apresentar diagnóstico em idades mais precoces (≤ 65 anos) e níveis séricos de PSA mais elevados no momento da apresentação clínica. Nesse contexto, a epidemiologia associada ao *CHEK2* se correlaciona diretamente com o quadro do paciente G.M., que apresenta um histórico familiar oncológico relevante e níveis elevados de PSA aos 60 anos, reforçando tanto a suspeita clínica de neoplasia prostática quanto a importância do componente genético no seu risco oncológico individual.^{9,10}

Além dos fatores genéticos já mencionados, é importante considerar que variantes genéticas com maior penetrância e agressividade têm sido observadas com frequência elevada em pacientes com câncer de próstata de ascendência africana. Nesse sentido, estudos epidemiológicos recentes apontam para uma maior taxa de incidência e mortalidade por câncer de próstata entre homens negros, quando comparados a homens brancos, sugerindo uma influência étnica significativa no risco e no comportamento da doença. Diante desse risco étnico aumentado, associado ao histórico familiar de múltiplas neoplasias na família do paciente G.M., reforça-se a importância de estratégias de detecção precoce, rastreamento ativo e monitoramento contínuo para tumores sólidos em parentes de primeiro grau, com especial atenção para aqueles com perfil de risco genético ou étnico elevado.^{8-10,18}

Portanto, o caso do paciente G.M. ilustra de maneira clara a intersecção entre biologia tumoral, hereditariedade e determinantes sociais em saúde, destacando a importância de uma abordagem personalizada, preventiva e orientada pela genética, capaz de mitigar riscos e promover o cuidado oncológico de forma mais eficaz e justa. Assim, a identificação prévia da mutação *CHEK2* no irmão deve funcionar como um gatilho para uma investigação proativa, pautada no aconselhamento genético familiar e em estratégias de rastreamento personalizadas, adaptadas ao risco individual e familiar.^{8,18}

CONCLUSÃO

A análise do caso de G.M. reforça a importância da integração entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do câncer, especialmente em indivíduos com mutações germinativas em genes de reparo do DNA, como o *CHEK2*. A identificação dessa mutação no heredograma do paciente destaca a relevância do rastreamento genético como ferramenta essencial para o diagnóstico precoce, estratificação de risco e planejamento terapêutico personalizado.

Os dados apresentados indicam que, embora as mutações no gene *CHEK2* não estejam associadas a um risco tão elevado de câncer de próstata quanto as mutações em *BRCA*, elas ainda desempenham um papel significativo na susceptibilidade à doença. Nesse contexto, o uso de plataformas de oncogenética, como *QCancer* e *Ask2Me*, representa uma ferramenta valiosa no direcionamento da investigação diagnóstica e na definição de condutas propedêuticas personalizadas.

Além disso, o aprofundamento na compreensão da relação entre genes HRR e síndromes de predisposição hereditária ao câncer — incluindo neoplasias colorretais, prostáticas e renais — reforça a importância de uma vigilância oncológica ampliada em pacientes com risco genético aumentado, assim como em seus familiares de primeiro grau. Essa abordagem integrada contribui para estratégias mais eficazes de rastreamento, prevenção e manejo precoce dessas neoplasias.

Ainda, evidencia-se a influência da genética no prognóstico e nas escolhas terapêuticas, incluindo o potencial benefício de terapias direcionadas, como os inibidores de PARP. A recomendação de testes genéticos adicionais para G.M. sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar que combine oncogenética, rastreamento personalizado e aconselhamento genético para melhor manejo da doença.

Por fim, este capítulo ressalta a necessidade de reduzir disparidades étnicas no acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer, garantindo que grupos de risco se beneficiem dos avanços da medicina de precisão. Portanto, para o futuro, espera-se que o entendimento aprofundado da interação entre predisposição genética e fatores ambientais permita o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento, contribuindo para a melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com risco genético elevado.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houveram conflitos de interesses na realização deste capítulo.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa está vinculada a Universidade Federal do Espírito Santo - UFES.

REFERÊNCIAS

1. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 4;22(7):3753.
2. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, Balmaña J, Foulkes WD, James P, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* [Internet]. 2023 Jul 25 [cited 2023 Sep 11];100870. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360023008833>
3. Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* [Internet]. 2022 Jun 18;65:32–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9253488/>
4. Tsujino T, Takai T, Hinohara K, Gui F, Tsutsumi T, Bai X, et al. CRISPR screens reveal genetic determinants of PARP inhibitor sensitivity and resistance in prostate cancer. *Nature Communications* [Internet]. 2023 Jan 17;14(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9845315/pdf/41467_2023_Article_35880.pdf

5. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells* [Internet]. 2020 Dec 1;9(12):2675. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/12/2675/htm>
6. Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z, et al. Functional Analysis Identifies Damaging *CHEK2* Missense Variants Associated with Increased Cancer Risk. *Cancer Research* [Internet]. 2021 Dec 13 [cited 2023 May 8];82(4):615–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9359737/>
7. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024 Feb 27;35(5):458–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753424000437>
8. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec 29;23(1):348.
9. Alorjani M, Aburub M, Trad B, Hamad M, AbuAlarja M, Bashir S, et al. The Prevalence of CHEK1 and CHEK2 Mutations in Prostate Cancer: a Retrospective Cohort Study. *Medical Archives*. 2023;77(1):8.
10. Kirchner K, Gamulin M, Kulis T, Sievers B, Kastelan Z, Lessel D. Comprehensive Clinical and Genetic Analysis of CHEK2 in Croatian Men with Prostate Cancer. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 27;13(11):1955. doi: 10.3390/genes13111955. PMID: 36360192; PMCID: PMC9689475.
11. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 20;41(18):3339–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952634/>
12. Junejo N, AlKhateeb S. BRCA2 gene mutation and prostate cancer risk. *Comprehensive review and update. Saudi Medical Journal*. 2020 Jan 7;41(1):9–17.
13. Mateo J, Seed G, Bertan C, Rescigno P, Dolling D, Figueiredo I, et al. Genomics of lethal prostate cancer at diagnosis and castration resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 Feb 24;130(4):1743–51.
14. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *European Urology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Apr 5];77(1):24–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228381930675X>

15. Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2021 Dec 28;1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01675-5>
16. Xie C, Luo J, He Y, Jiang L, Zhong L, Shi Y. BRCA2 gene mutation in cancer. *Medicine*. 2022 Nov 11;101(45):e31705.
17. Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, Lai Z, Corcoran C, Barrett JC, et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM Alterations in Matched Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA in Patients with Prostate Cancer Screened in PROfound. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2025 Feb 24];29(1):81–91. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/1/81/711959/Detection-of-BRCA1-BRCA2-and-ATM-Alterations-in>
18. Matejcic M, Patel Y, Lilyquist J, Hu C, Lee KY, Gnanaolivu RD, et al. Pathogenic Variants in Cancer Predisposition Genes and Prostate Cancer Risk in Men of African Ancestry. *JCO Precision Oncology*. 2020 Nov 1;(4):32–43.
19. Mohler JL. Prostate cancer : NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). [Madrid]: [Springer Healthcare]; 2017.
20. AIDubayan SH, Pyle LC, Marija Gamulin, Kulis T, Moore ND, Amaro Taylor-Weiner, et al. Association of Inherited Pathogenic Variants in Checkpoint Kinase 2 (*CHEK2*) With Susceptibility to Testicular Germ Cell Tumors. *JAMA Oncology* [Internet]. 2019 Jan 25
21. Qcancer [Internet]. Qcancer.org. 2017 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://qcancer.org/>
22. UCSF. Pamela Munster [Internet]. Ucsf.edu. 2023 [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT06177171>
23. Moniz G. Estudo de mutações pontuais de BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53 em pacientes com alto risco para câncer de mama e ovário hereditário [Internet]. Academia.edu. 2014 [cited 2025 Apr 14]. Available from: https://www.academia.edu/84046545/Estudo_de_muta%C3%A7%C3%B5es_pontuais_de_BRCA1_BRCA2_CHEK2_e_TP53_em_pacientes_com_alto_risco_para_c%C3%A2ncer_de_mama_e_ov%C3%A1rio_heredit%C3%A1rio
24. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
25. Medical genetic testing experts trust | Invitae [Internet]. www.invitae.com. Available from: <https://www.invitae.com/>



CAPÍTULO 3

QUANDO A GENÉTICA PREDISPÕE AO CÂNCER: O PAPEL DO *PTEN* NA TUMORIGÊNESE

Maria Luiza Falsoni Giori

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Larissa Campos Vieira Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Paulo Henrique de Souza Freire

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O *PTEN* é um gene supressor tumoral que regula vias de sinalização, e auxilia na estabilidade genômica. Sua mutação ou perda são oncogênicas. **RELATO DE CASO:** Homem, 58 anos, queixas gastrointestinais há 3 meses, perda de peso nos últimos 2 meses, e nódulo anal fixo e endurecido. A mãe do paciente apresenta mutação no gene *PTEN* e câncer de mama, e o irmão, câncer tireoidiano. **RESULTADOS:** Se o paciente possuir mutação no gene *PTEN*, ele terá maiores chances de tumorigênese do que uma pessoa sem a mutação. O paciente possui 94,16% de chances de ter um câncer. **DISCUSSÃO:** A perda de *PTEN* não significa que o paciente desenvolverá um câncer, mas aumenta as chances. O histórico familiar e sintomas indicam câncer colorretal com mutação do *PTEN*. **CONCLUSÃO:** Abordagens diagnósticas e terapêuticas são importantes para o prognóstico favorável, permitindo abordagem personalizada e acompanhamento rigoroso.

Palavras-chave: Câncer 1, Câncer colorretal 2, Gene 3, Mutação 4, *PTEN* 5.

WHEN GENETICS PREDISPOSE TO CANCER: THE ROLE OF *PTEN* IN TUMORIGENESIS

ABSTRACT: INTRODUCTION: *PTEN* is a tumor suppressor gene that regulates signaling pathways and aids in genomic stability. Its mutation or loss is oncogenic. **CASE REPORT:** Male, 58 years old, with gastrointestinal complaints for 3 months, weight loss over the past 2 months, and a fixed, hardened anal nodule. The patient's mother has a *PTEN* gene mutation and breast cancer, while his brother has thyroid cancer. **RESULTS:** If the patient has a *PTEN* gene mutation, he will have a higher chance of tumorigenesis than a person without the mutation. The patient has a 94.16% chance of developing cancer. **DISCUSSION:** The loss of *PTEN* does not mean the patient will develop cancer, but it increases the chances. The family history and symptoms indicate colorectal cancer with *PTEN* mutation. **CONCLUSION:** Diagnostic and therapeutic approaches are important for a favorable prognosis, allowing for a personalized approach and rigorous follow-up.

Keywords: Cancer 1, Colorectal cancer 2, Gene 3, Mutation 4, *PTEN* 5.

INTRODUÇÃO

Em 1997, foi descrito um gene supressor de tumor, em que sua proteína regula as vias de sinalização de sobrevivência e proliferação celular¹. Esse gene era a fosfatase homóloga à tensina (*PTEN*), que fica localizada no cromossomo 10, no braço longo, na região 23 e banda 31 (10q23.31)². A proteína codificada por esse gene possui o mesmo nome e é composta por 403 aminoácidos, pesando 43 kDa, organizada em um dímero com dois domínios: um domínio N-terminal catalítico e outro domínio C2, usado para ligação de membrana. Essa proteína é semelhante à superfamília das tirosinas fosfatases, como também à tensina e à auxilina, que são proteínas de membrana que auxiliam na adesão e migração celular. A sua principal função é a fosfatase lipídica, que atua sobre as vias de proliferação celular, principalmente.³

A proteína *PTEN* tem função de fosfatase de especificidade dupla, sendo a primeira a de fosfatase lipídica e a segunda a de fosfatase proteica. A primeira função de fosfatase, conhecida como fosfatase lipídica, ocorre através da conversão do fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) em fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), atuando assim como um supressor negativo da cascata de sinalização da fosfoinositídeo 3-quinase de classe I (PI3K), que converte PIP2 em PIP3. Pois a PIP3 ativa a cascata de sinalização da serina/treonina-proteína quinase (AKT), que ativa o alvo mecanístico de rapamicina (mTOR). Esses dois produtos ativados pelo PIP3 atuam na regulação da apoptose, proliferação celular, metabolismo, diferenciação e invasão. Assim, ao inibir a atividade da PI3K, através da conversão do PIP3 em PIP2, as vias ativadas por eles também são inativadas, sendo, então, um regulador da tumorigênese.^{3,4}

A segunda função de fosfatase ocorre através da fosfatase da proteína PTEN é conhecida como fosfatase proteica, que é independente da sinalização PI3K-AKT. Visto que, ela possui diversas funções na regulação da adesão celular via focal adhesion kinase 1 (FAK1) e proto-oncogene não receptor de tirosina - proteína quinase (SRC), regulando assim também a migração celular. Outra ação importante da proteína PTEN é a ação nuclear, que auxilia na manutenção da estabilidade genômica e ocorre da seguinte forma: através da associação com as proteínas de centrômero (CENP-C), um componente proteico essencial para a formação do centrômero. Sem a proteína PTEN, esse componente enfraquece e sofre uma quebra extensa no centrômero. Visto que, os centrômeros são uma região dos cromossomos onde há a fixação do cinetocoro para que ocorra a separação cromossômica e das cromátides na divisão celular, com uma quebra extensa nessa região a divisão celular fica prejudicada levando assim à formação de células defeituosas, como também aumenta a instabilidade genômica desses cromossomos.^{2, 4, 5}

Dessa forma, o gene *PTEN* regula a expressão de uma proteína de reparo do DNA, que reduz a incidência de quebras espontâneas na fita dupla (DSBS) e auxilia no reparo, evitando assim que tenha uma modificação no DNA. Essas duas associações auxiliam para que o DNA mantenha sua integridade e estabilidade. Outra ação genômica da proteína PTEN é através da parada do ciclo celular em G1, pois impede a localização das ciclinas, impedindo a progressão do ciclo. Essas duas formas de ação genômica ainda estão sendo estudadas, sendo, então, o principal meio de supressão tumoral a via da fosfatase lipídica, que atua suprimindo a cascata de sinalização do PI3K, uma via que atua na proliferação celular, apoptose, metabolismo, diferenciação e invasão.^{4, 5}

O gene *PTEN* possui uma vasta importância na supressão de tumores com suas múltiplas formas de ação. Logo, sua expressão deve ser estritamente regulada para que mantenha suas funções funcionando. Para isso, existem alguns mecanismos de regulação que atuam em níveis transcricionais, pós-transcricionais e pós-traducionais.^{2, 3}

A regulação transcricional atua sobre o promotor do gene *PTEN* no cromossomo 10 e pode ser regulada positivamente ou negativamente através dos fatores de transcrição, que atuam conforme os tipos celulares e os estágios em que as células se encontram. Os reguladores positivos incluem principalmente a proteína de resposta de crescimento precoce 1 (EGFR-1) e a proteína tumoral 53 (*Tp53*). Eles se ligam diretamente à região promotora do *PTEN*, promovendo a sua transcrição, o que aumenta os níveis de proteínas produzidas. Os principais reguladores negativos são a via Ras/raf/MEK/ERK e o fator nuclear kappa B, que se ligam a alguma outra proteína ou sequestram algum coativador da via, inibindo a transcrição do gene *PTEN*, diminuindo assim a quantidade de proteínas disponíveis. Outra forma de

regulação negativa da transcrição é a regulação através da metilação do promotor, também chamada de silenciamento epigenético. As histonas se associam à região do promotor, o que impede a leitura do gene. Esse tipo de regulação ocorre mais frequentemente nas ilhas de citosina ligada à guanina por ligação fosfodiéster (ilhas CpG), inibindo assim a transcrição genética e, consequentemente, a produção de proteínas.^{2, 3}

Assim, qualquer alteração nesses mecanismos de regulação causa um desequilíbrio na quantidade de *PTEN* disponível, diminuindo assim sua ação como supressora de tumor, o que favorece, então, a tumorigênese.³

As irregularidades na transcrição do gene *PTEN* e na sua proteína formada, causam diversas síndromes ou tumores esporádicos, sendo que a característica principal e comum de todas elas é a presença de neoplasias causadas pela não supressão da PI3K, o que promove uma desregulação na proliferação e no metabolismo celular. As síndromes causadas pela alteração em *PTEN* são: Síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e Síndrome de Proteus. A síndrome de Cowden é uma doença autossômica dominante, com predomínio de hematomas benignos e malignos, sendo 1 a cada 200.000 indivíduos comprometidos. O trato gastrointestinal é o mais acometido na doença, com a presença de pólipos neoplásicos.^{6, 7, 8}

As pessoas afetadas também apresentam riscos para câncer de tireoide, mama, endométrio, renal e glioma. Também pode apresentar alterações vasculares, sendo que 80% dos casos são mutações em *PTEN*. A doença de Lhermitte-Duclos é uma variante da síndrome de Cowden, que possui como característica principal um câncer cerebelar. A síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba é uma doença caracterizada por macrocefalia, hematomas, hemangiomas, lipomas e atraso no desenvolvimento, sendo que 60% dos casos são causados por mutações em *PTEN*. A síndrome de Proteus é caracterizada por um crescimento anormal, descrito como em mosaico pós-natal, em que há o crescimento progressivo, assimétrico e desproporcional, sendo que 20% dos casos são de acometimento da *PTEN*.^{6, 7, 8}

Outras possíveis doenças são os tumores esporádicos de mama, pulmão, pancreático, colorretal, leucemia e melanoma, sendo que o aparecimento desses cânceres causados por alterações em *PTEN* varia de 5% até 60%. Logo, as alterações de *PTEN* podem causar diversas alterações fisiológicas no indivíduo, por isso a necessidade de mantê-la em homeostasia.⁹

RELATO DE CASO

J.S., homem de 58 anos, pardo, com 1,80 m de altura e 95 kg, apresentou-se com queixa de dor abdominal intermitente e distensão, associada a alterações no hábito intestinal, com episódios de diarreia seguidos de constipação, além de presença de sangue nas fezes, sintomas persistentes por cerca de três meses. Também relatou perda de peso não intencional de aproximadamente 7 kg nos últimos dois meses. O paciente não possui histórico prévio de doenças digestivas significativas ou intervenções cirúrgicas. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer tireoidiano em seu irmão, aos 50 anos, e câncer de mama em sua mãe, diagnosticada aos 60 anos. A investigação genética da mãe revelou a presença de uma mutação no gene *PTEN*. Ao exame físico, o paciente estava em bom estado geral, porém apresentava leve dor à palpação no quadrante inferior esquerdo do abdômen. O toque retal evidenciou um nódulo fixo e de consistência endurecida na região anal.

RESULTADOS

Pode-se iniciar a construção dos resultados a partir do heredograma do paciente que está sendo estudado (Figura 1) que tem como objetivo esquematizar os principais achados em sua família para que se possa analisar o histórico genético envolvido e seus possíveis diagnósticos para que se possa ter o melhor aproveitamento do aconselhamento genético. O heredograma foi feito através da plataforma invitae.¹⁰

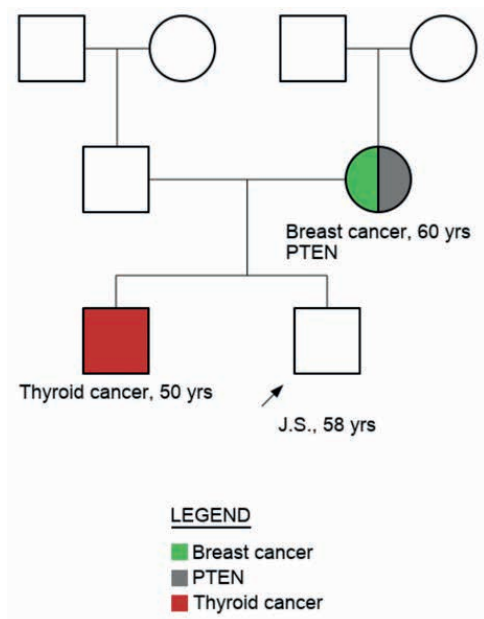


Figura 1 - Heredograma do paciente J.S. O paciente ainda não possui diagnóstico de câncer e também não foi testado para a mutação em *PTEN*, mas o irmão possui câncer de tireoide e a mãe possui câncer de mama com mutação em *PTEN*. *Breast cancer* - Câncer de mama; *Thyroid cancer* - Câncer de tireoide; *YRS* - Anos.¹⁰

Para a avaliação dos riscos e da mutação potencial a ser investigada, correspondente à alteração no gene *PTEN* previamente identificada na mãe do paciente, foram empregadas ferramentas especializadas em análise, dentre as quais se destacam o *ClinRisk (QCancer)*¹² e o *ASK2ME*.¹¹

ASK2ME

Essa ferramenta estima os riscos de desenvolvimento de diversos tipos de câncer dos 58 até os 85 anos do paciente, os dados são obtidos através de quadros e gráficos onde se faz comparações do paciente com a mutação genética e de pessoas que não possuem a mutação de desenvolver os tipos de câncer. Com isso, foi visto que o paciente tem chances que aumentam progressivamente com a idade, de possuir câncer renal, que começa com 8,05% e vai até 33,95% (Figuras 2 e 3) de desenvolver esse tipo de câncer, câncer de tireoide que se inicia com 3,02% e vai até 7,55% (Figuras 4 e 5), melanoma que vai de 1,17% até 4,16% de chances (Figuras 6 e 7) e câncer colorretal que vai de 1,3% a 5,1% de chances de desenvolver (Figuras 8 e 9) , todos os resultados são comparados com pessoas normais, que não possuem mutação no gene *PTEN* em desenvolver esses tipos de câncer e em todos eles vemos que o paciente J.S tem maiores chances.¹¹

PTEN Kidney risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	8.05	0.25
68	16.08	0.57
73	22.89	0.92
78	28.35	1.26
83	32.59	1.53
85	33.95	1.61

Figura 2 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de câncer renal dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de desenvolver o câncer de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de desenvolvimento do câncer de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer renal. *Carrier* - carrega a mutação; *Non - carrier* - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

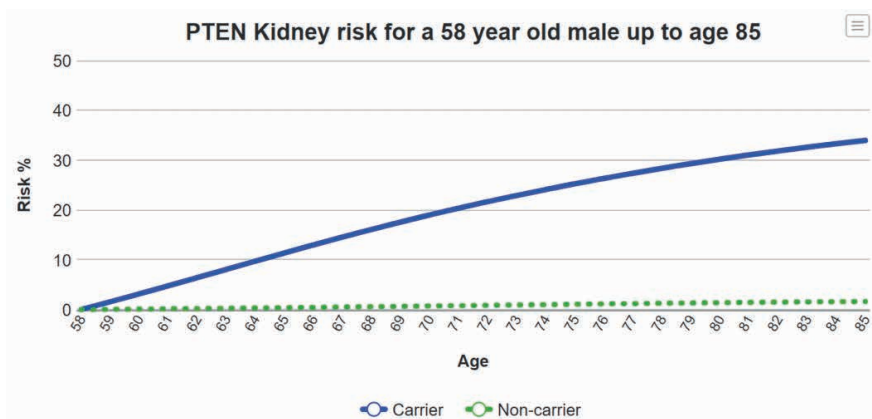


Figura 3 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer renal dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* mutado (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Thyroid risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	3.02	0.07
68	5.95	0.15
73	7.41	0.23
78	7.48	0.29
83	7.53	0.33
85	7.55	0.35

Figura 4 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de câncer de tireoide dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer de tireoide. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

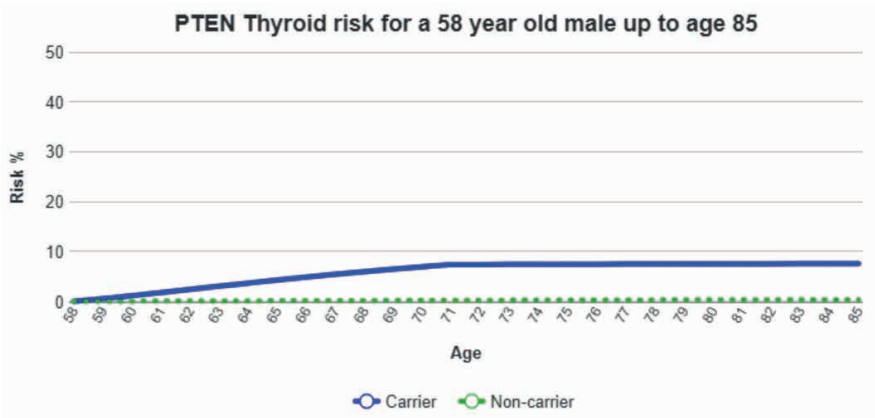


Figura 5 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer de tireoide dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). *Age* - Idade; *Carrier* - Carrega a mutação; *Non - Carrier* - Não carrega a mutação; *Risk* - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Melanoma risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	1.17	0.44
68	1.98	1.04
73	2.75	1.77
78	3.55	2.51
83	4.28	3.19
85	4.53	3.43

Figura 6 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de melanoma dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de desenvolver o câncer de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de desenvolvimento do câncer de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer de tireoide. *Carrier* - carrega a mutação; *Non - carrier* - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

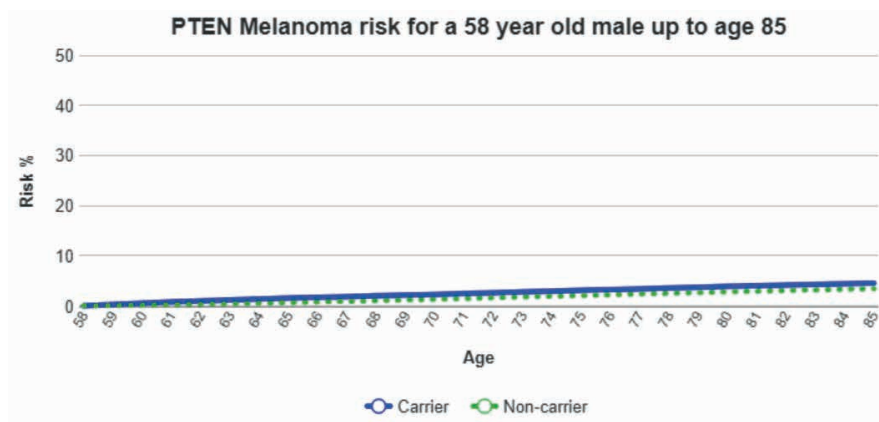


Figura 7 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de melanoma dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Colorectal risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	1.3	0.49
68	2.16	1.14
73	3.03	1.92
78	3.94	2.74
83	4.8	3.52
85	5.1	3.79

Figura 8 - Quadro comparativo relacionada ao desenvolvimento de câncer colorretal dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer colorretal. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

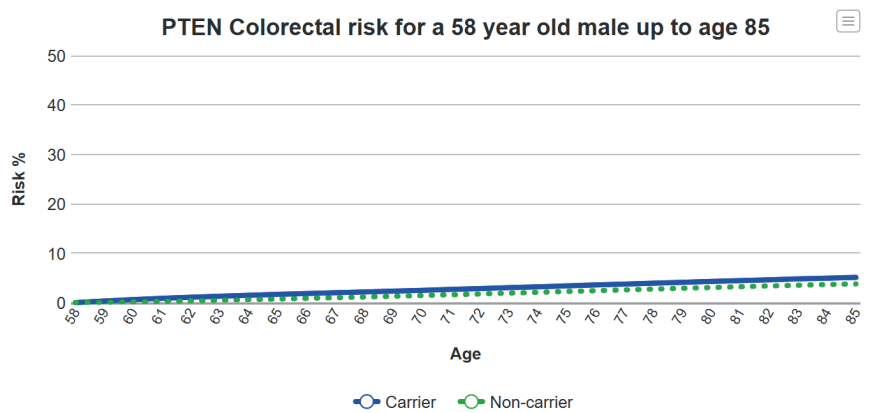


Figura 9 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer colorretal dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). *Age* - Idade; *Carrier* - Carrega a mutação; *Non - Carrier* - Não carrega a mutação; *Risk* - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

A ferramenta também fornece um gráfico comparativo com todos os cânceres associados à mutação em *PTEN* e seus riscos de desenvolvimento, sendo que eles também possuem a comparação com pacientes sem a mutação genética (Figura 10) ¹¹

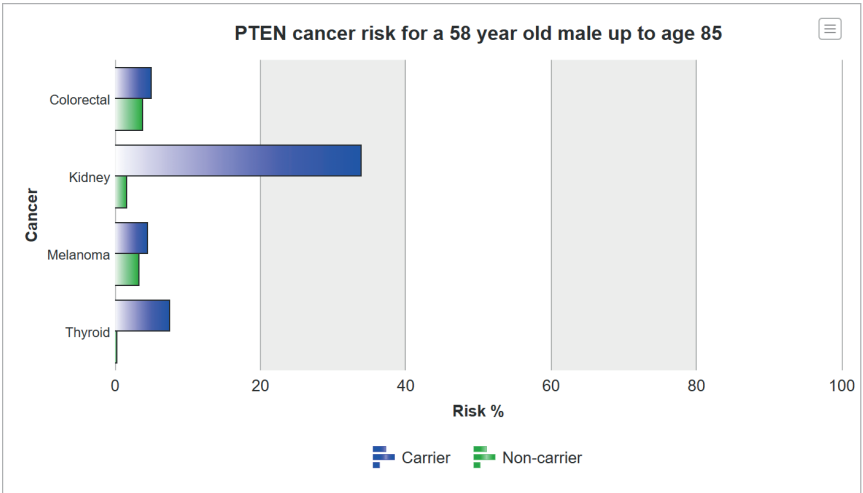


Figura 10 - Gráfico em barras de comparação de desenvolvimento de câncer, a partir dos 58 anos até os 85, de pessoas portadoras da mutação *PTEN* e de pessoas não portadoras da mutação. O gráfico compara os riscos de desenvolvimento de câncer renal, de tireoide, colorretal e melanoma em pessoas que possuem a mutação em *PTEN* (barra azul) em pessoas não portadoras da mutação (barra verde). *Carrier* - Carrega a mutação; *Non - Carrier* - Não carrega a mutação; *Risk* - Risco; *Thyroid* - Tireoide; *Kidney* - Rim; *Colorectal* - Colorretal. Fonte: Ask2Me.¹¹

ClinRisk (QCancer)

Nessa ferramenta, os riscos de desenvolvimento de diversos cânceres foram avaliados, esses ainda não diagnosticados, pelos próximos 10 anos do paciente J.S. Assim, se obteve que o paciente, com os sintomas relatados, apresenta 94,16% de chances de ter um câncer não diagnosticado, sendo deste são 90,69% de chances de ter um câncer colorretal, 0,88% de chances de ser câncer pancreático, 0,32% de chances de ser leucemia, 0,17% de chances e ser câncer gastro-esofágico, 0,11% de chances de ser cancer de prostata, 0,07% de ser cancer de figado, 0,01% de chances ser cancer renal, 0% de câncer testicular e 1,91% de chances de ser outros cânceres, com isso o paciente tem 5,84% de não possuir um câncer com esses sintomas (Figura 11), ou seja, isso significa que de 100 pessoas 94 possuem câncer não diagnosticado com esses sintomas e 4 não possuem (Figura 12).¹²

Cancer	Type	Risk
No cancer		5.84%
Any cancer		94.16%
	colorectal	90.69%
	other	1.91%
	pancreatic	0.88%
	blood	0.32%
	gastro-oesophageal	0.17%
	prostate	0.11%
	lung	0.07%
	renal tract	0.01%
	testicular	0%

Figura 11 - Quadro de riscos de possuir câncer não diagnosticado ou não. *No cancer* - Não possuir cancer; *Any cancer* - Possuir cancer; *Colorectal* - Colorretal; *Other* - Outros; *Pancreatic* - Pancreático; *Blood* - Sangue; *Gastro-oesophageal* - Gastro-esofágico; *Prostate* - Próstata; *Lung* - Fígado; *Renal tract* - Trato renal; *Risk* - Risco; *Type* - Tipo. Fonte: QCancer.¹²

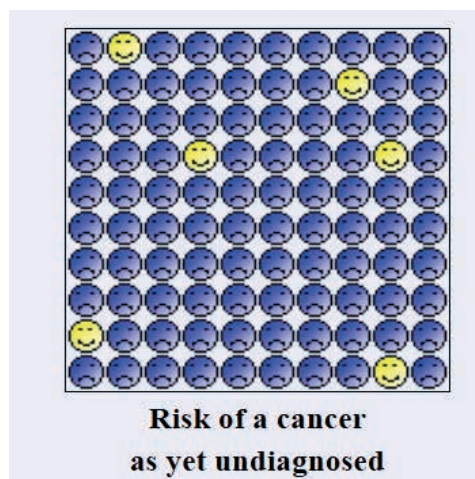


Figura 12 - Risco de possuir um câncer não diagnosticado. O quadrado representa 100 pessoas, que possuem os sintomas do paciente, desses 100, 94 possuem câncer (Caras azuis tristes) e 4 não possuem (caras amarelo felizes). *Risk of cancer as yet undiagnosed* - Risco de possuir câncer não diagnosticado. Fonte: *Qcancer*.¹²

DISCUSSÃO

O *PTEN* é um gene supressor de tumor que é perdido em uma gama de cânceres humanos, e essa perda pode ocorrer através de mutações somáticas, silenciamento do gene ou através de mecanismos epigenéticos. Essas alterações que levam a perda podem ocorrer em somente um dos cromossomos e isso é suficiente para desequilibrar os mecanismos regulados pelo gene e desenvolver neoplasias, por esse motivo o gene tem suas regulações muito bem estabelecidas. Assim, a perda do *PTEN* leva ao aparecimento de câncer devido a produção de uma proteína não funcional ou ausente levando ao crescimento celular descontrolado⁹.

As principais alterações são as mutações somáticas que ocorrem em todos os nove exons de *PTEN* e elas incluem mutações missense, nonsense de sítio de splicing, deleções, inserções ou grandes deleções, sendo que os exons mais envolvidos no desenvolvimento de câncer são os exons 5, 7 e 8. A mutação não prediz que o paciente terá algum tipo de câncer, mas aumenta seus riscos para o desenvolvimento de algumas neoplasias, sendo elas: câncer de mama, câncer de tireoide, câncer renal, câncer de endométrio, caso o paciente fosse do sexo feminino, e câncer colorretal (Quadro 1), esses cânceres são típicos de cânceres de síndromes hereditárias em que tem o início precoce, bilateral e multifocal.⁸

Quadro 1 - Riscos de desenvolvimento de câncer e diretrizes de conduta e vigilância. Na primeira coluna do quadro se tem os tipos de cânceres analisados, na segunda coluna as porcentagem de risco de desenvolvimento dos tipos de cancer da população em geral, na terceira coluna há as porcentagem de risco de desenvolvimento dos tipos de câncer se tiver a mutação em *PTEN* e na quarta coluna há os diretrizes de conduta baseadas no NCCN de 2019. *SEER* - Surveillance, Epidemiology, and End Results (Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais); *PHTS* - *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (Síndrome do Tumor Hamartoma associado ao *PTEN*). Quadro adaptado do artigo Yehia,L., Keel, E. & Eng, C.⁸

Órgão ou sistema de órgãos	Risco de câncer populacional (SEER)	Risco de câncer ao longo da vida em PHTS	Diretrizes de triagem/cirúrgicas
Mama	12%	67-85%	• > 18 anos: Conscientização sobre as mamas e autoexame; relatar as alterações ao profissional de saúde • > 25 anos: Exame clínico das mamas a cada 6–12 meses • > 30–35 anos: Mamografia anual com tomossíntese e ressonância magnética das mamas com contraste • A partir da idade do diagnóstico em adultos: Discutir a mastectomia, conforme necessário
Tireoide	1%	6-38%	A partir da idade do diagnóstico (incluindo a infância): Ultrassonografia anual da tireoide
Renal	1,6%	2 - 34%	A partir dos 40 anos: ultrassonografia renal a cada 1–2 anos
Endométrio	2,6%	21 - 28%	Gestão personalizada: • Incentivar a educação do paciente e a resposta rápida aos sintomas (por exemplo, sangramento anormal) • Considerar a triagem por biópsia endometrial a cada 1–2 anos • Ultrassonografia transvaginal em mulheres na pós-menopausa a critério do médico e conforme necessário • Discutir a histerectomia após a conclusão da gravidez e conforme necessário
Cólon	5%	9 - 17%	A partir dos 35 anos (a menos que sintomático): Colonoscopia a cada 5 anos; mais frequentemente se o paciente for sintomático ou se forem encontrados pólipos
Dermatológico	2%	2 - 6%	A partir da idade do diagnóstico: Por recomendação do médico, considere avaliação psicomotora em crianças; ressonância magnética cerebral se sintomática

Como visto no Quadro 1, os pacientes que possuem mutação e *PTEN* possuem riscos aumentados para alguns cânceres com aparecimento precoce, para se avaliar é necessário um bom exame físico e histórico familiar.⁸

No caso de J.S tem-se que ele possui dor abdominal intermitente com distensão, perda de peso sem motivos, alterações no hábito intestinal com episódios de diarreia seguidos de constipação, com a presença de sangue nas fezes. Somente com esses sintomas é possível avaliar os riscos dele possuir um câncer não diagnosticado, o que é visto na figura 11, em que o paciente possui 94,16% de chances de possuir um câncer, e desses, 90,69% das chances são de ser um câncer colorretal. Avaliando o histórico familiar, figura 1, temos que a mãe possui câncer de mama com mutação em *PTEN* e que o irmão possui um câncer de tireoide, esses dois tipos de câncer possuem risco aumentado para quem tem mutação em *PTEN*, a mãe possui essa mutação e possivelmente passou para os dois filhos aumentando os riscos deles desenvolverem os cânceres já que apenas um dos genes mutados já é capaz de aumentar essa porcentagem.^{3, 14}

Em comparação com os dados do Quadro 1 com as Figuras 2, 3, 4 e 5 podemos perceber que para o paciente J.S o câncer de maior risco é o renal em vez do tireoidiano como no Quadro 1 traz. Os mecanismos de como as mutações em *PTEN* causam especificamente esses dois tipos de câncer ainda são pouco estudadas, mas se sabe que ocorre através da falta da sua atividade de fosfatase lipídica⁽¹³⁾. No paciente podemos perceber que a reta de câncer renal é uma reta crescente com o passar dos anos, aumentando consideravelmente o risco de câncer renal com o avançar da idade, pois há somatória de fatores de risco, já que a idade avançada também aumenta os riscos de câncer renal devido que com a idade as células renais já estão em senescência o que aumenta os riscos de se desenvolver câncer. A análise desses riscos é importante para avaliação de conduta e rastreio dos tipos de câncer que J.S pode desenvolver com o tempo.¹⁴

Além disso, levando em consideração os dados apresentados nas figuras 6, 7 e 10, o melanoma, apesar de apresentar um dos menores aumentos de risco de desenvolvimento na presença da mutação de *PTEN* se comparados aos outros, possui cerca de 30-60% dos seus casos com o envolvimento da mutação desse gene, ainda que a forma como ele faz isso não esteja tão bem esclarecida. A perda do *PTEN* também se relaciona com uma menor eficácia nos tratamentos para o melanoma, o que faz com que pacientes com a mutação encontrem mais dificuldade para combater o problema do que aqueles que não a possuem¹³. O paciente J.S. não apresenta sintomas de melanoma, o que associado com a baixa variação na chance de desenvolvimento da doença, nos leva a concluir que ele não a possui, ainda que tenha uma chance maior de desenvolver do que quem não apresenta a mutação.⁸

Uma outra neoplasia que também está associada à mutação do gene é o câncer de colorretal. Cerca de 60-70% dos cânceres de colorretal estão associados a perda da via de sinalização *PI3K/AKT*, regulada pelo *PTEN*¹⁵. Como discutido, este gene é capaz de suprimir o crescimento do câncer e sua inativação resulta na desregulação do crescimento proliferativo das células e na tumorigênese. Levando em consideração tais aspectos aliados aos sintomas que o paciente apresenta, como a dor abdominal intermitente, desregulação crônica no hábito intestinal e hematoquezia, além da perda de peso não intencional e a identificação do nódulo no toque retal, típicos do câncer de colorretal, há um forte indicativo de que esse seja o diagnóstico de J.S. Foi observado uma diferença de 5 anos na sobrevivência de pacientes com câncer de colorretal que apresentavam ou não a perda de *PTEN*, havendo uma resposta menos eficiente ao tratamento daqueles com o gene mutante, mas essa relação foi mais evidente nos pacientes que apresentavam metástase do que aqueles que possuíam o tumor primário.¹³

Levando em consideração a menor efetividade do tratamento dos pacientes com o gene *PTEN* mutado¹³, recomenda-se a investigação da mutação no gene *PTEN* em J.S., devido ao quadro clínico e histórico familiar que ele apresenta, com o objetivo de oferecer a ele um tratamento mais efetivo. Com o resultado do teste, deve ser realizado um aconselhamento genético com J.S. a fim de informá-lo a respeito dos possíveis riscos aumentados de cânceres de rim, tireóide, colorretal e melanoma a que está exposto caso tenha o gene *PTEN* alterado e explicar a possibilidade de seu irmão também ter a mutação, dada a HF de câncer de tireoide que, assim como o colorretal, possui maior incidência entre os portadores da mutação em *PTEN* e tendo explicado isso, orientar a respeito das estratégias de vigilância e exames periódicos, como colonoscopias anuais e ultrassonografias renal e tireoidiana, bem como sugerir que seu irmão também realize o teste e o aconselhamento genético.^{13, 14}

Além da investigação e aconselhamento genético a respeito do gene *PTEN*, considerando a alta probabilidade dele possuir algum tipo de câncer, principalmente colorretal, e os sintomas que apresenta, fazem-se necessários colonoscopia diagnóstica com biópsia de possíveis lesões e exames laboratoriais, como hemograma completo, perfil bioquímico e dosagem de monitoramento de antígeno carcinoembrionário (CEA) além de tomografia computadorizada de abdome e pelve com contraste, necessária para avaliar a extensão da doença, podendo ser complementada por ressonância magnética em casos de suspeita de invasão local.¹⁴

Feito isso, será possível confirmar ou não o câncer colorretal. Caso seja confirmado, a conduta inicial será cirúrgica, com colectomia segmentar e análise de ao menos 12 linfonodos. Esta análise será essencial para a decisão do tipo de conduta a ser adotada pós operatório, dado que para pacientes com tumores que apresentam deficiência no reparo por MMR (dMMR/MSI-H) a imunoterapia com inibidores de

checkpoint imunológico pode ser uma estratégia eficaz. Já para tumores pMMR/MSS (microsatélite estável), a decisão sobre a necessidade de quimioterapia adjuvante será baseada nos fatores de risco, incluindo a presença ou não de tumores nos linfonodos e a extensão tumoral.¹⁴

Regimes à base de FOLFOX (5-FU, leucovorin e oxaliplatina) ou CAPEOX (capecitabina + oxaliplatina) são os mais recomendados. Já nos casos de doença avançada ou metastática, a abordagem envolverá quimioterapia sistêmica associada ou não a terapias-alvo, dependendo do perfil molecular do tumor, visto que, pacientes com mutação em *PTEN* podem apresentar ativação anormal da via PI3K/AKT, o que poderia impactar a resposta terapêutica. Portanto, os inibidores desta via devem ser considerados caso o tumor apresente resistência aos tratamentos convencionais.¹⁴

Após o tratamento J.S. deverá ser submetido a um protocolo de vigilância oncológica, com colonoscopia no primeiro ano, seguida de exames periódicos a cada três a cinco anos, a depender dos achados iniciais. Além disso, também precisará passar por tomografia computadorizada, bem como o CEA para detecção precoce de possíveis recidivas¹⁴. Esse monitoramento, além do C.A colorretal, deve ser feito também para câncer renal, melanoma e câncer de tireoide, conforme evidenciado pelos modelos de risco analisados previamente. Para isso, deve incluir ultrassonografia renal periódica, avaliação dermatológica regular e ultrassonografia de tireoide anual, permitindo diagnóstico precoce de outras neoplasias potencialmente associadas à sua genética.¹⁴

CONCLUSÃO

A análise do gene *PTEN* e sua relação com o desenvolvimento de diversas neoplasias ressalta a importância do seu papel como supressor tumoral e regulador de processos celulares essenciais. Alterações nesse gene estão associadas a síndromes hereditárias e tumores esporádicos, aumentando significativamente o risco de cânceres como renal, aumentado em 33,95%, tireoidiano, aumentado em 7,55%, melanoma, aumentado em 4,53%, e colorretal, aumentado em 5,1%. Esse é o caso do paciente J.S., que, diante dos achados clínicos e do histórico familiar sugestivo, necessitou de testagem para mutação em *PTEN* para o direcionamento do manejo clínico. A alta probabilidade de câncer colorretal, 90,69%, associada aos sintomas e aos exames preditivos, reforça a urgência de uma abordagem diagnóstica e terapêutica rápida. Essa abordagem deve incluir colonoscopia, exames laboratoriais e, se confirmado o diagnóstico, estratégias terapêuticas adequadas ao perfil molecular do tumor.

Além disso, há evidências quanto às importâncias da personalização da medicina e da vigilância contínua de todos os cânceres que ele possa desenvolver, além da vigilância mais rígida com o possível câncer de colorretal e sua metástase.

Dessa forma, esse estudo reforça a importância da integração entre genética e oncologia na prática clínica, uma vez que sem os estudos genéticos seria impossível tratar o câncer da maneira personalizada mais eficiente para cada paciente.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Informe se esta pesquisa possui vinculação a algum programa de pós-graduação.

REFERÊNCIAS

- 1 - Chen, C., Chen, J., He, L., & Stiles, B. (2018). PTEN: Supressor de Tumor e Regulador Metabólico. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>.
- 2 - Brito, M., Goulielmaki, E., & Papakonstanti, E. (2015). Focus on PTEN Regulation. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00166>.
- 3 - Álvarez-García, V., Tawil, Y., Wise, H., & Leslie, N. (2019). Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity.. *Seminars in cancer biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>.
- 4 - Jamaspishvili, T., Berman, D., Ross, A. et al. Clinical implications of *PTEN* loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15, 222–234 (2018). <https://doi-org.ez43.periodicos.capes.gov.br/10.1038/nrurol.2018.9>.
- 5 - Liu, A., Zhu, Y., Chen, W., Merlino, G., & Yu, Y. (2022). PTEN Dual Lipid- and Protein-Phosphatase Function in Tumor Progression. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14153666>.
- 6 - Eng, C. (2003). PTEN: One Gene, Many Syndromes. *Human Mutation*, 22. <https://doi.org/10.1002/humu.10257>.
- 7 - Blumenthal, G., Dennis, P. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 16, 1289–1300 (2008). <https://doi-org.ez43.periodicos.capes.gov.br/10.1038/ejhg.2008.162>.

8 - Yehia, L., Keel, E., & Eng, C. (2020). The Clinical Spectrum of PTEN Mutations.. *Annual review of medicine*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>.

9 - Milella, M., Falcone, I., Conciatori, F., Incani, C., Del Curatolo, A., Inzerilli, N., Nuzzo, C., Vaccaro, V., Vari, S., Cognetti, F., & Ciuffreda, L. (2015). PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00024>.

10 - George Sean. Invitae [Internet]. 2010 . Available from: <https://www.invitae.com/>.

11 - Bayes Mendel Lab, Hughes Lab. ASK2ME [Internet]. 2016. Available from: <https://ask2me.org/>.

12 - Hippisley-Cox Julia, Coupland Carol. Qcancer [Internet]. 2013. Available from: <https://www.qcancer.org/>.

13 - Knobbe, C., Lapin, V., Suzuki, A. *et al*. The roles of PTEN in development, physiology and tumorigenesis in mouse models: a tissue-by-tissue survey. *Oncogene* 27, 5398–5415 (2008). <https://doi.org/10.1038/onc.2008.238>.

14 - Harrison, H., Thompson, R., Lin, Z., Rossi, S., Stewart, G., Griffin, S., & Usher-Smith, J. (2020). Modelos de predição de risco para câncer renal: uma revisão sistemática. *European Urology Focus* , 7, 1380 - 1390. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.024> .

15 - Liu, J., Ke, F., Chen, T., Zhou, Q., Weng, L., Tan, J., Shen, W., Li, L., Zhou, J., Xu, C., Cheng, H., & Zhou, J. (2020). MicroRNAs that regulate PTEN as potential biomarkers in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 809-820. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03172-3>.

13 - Copija, A., Waniczek, D., Walkiewicz, K., Głogowski, Ł., Augustyniak, H., & Nowakowska-Zajdel, E. (2016). PTEN – clinical significance in colorectal cancer. , 6, 86-90. <https://doi.org/10.5604/20828691.1207995>.

14 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Colon Cancer, version 1.2025. www.nccn.org/guidelines . 2/26/2025



CAPÍTULO 4

SÍNDROME DE LYNCH: DIAGNÓSTICO PRECOCE E MANEJO PERSONALIZADO EM PACIENTE COM MUTAÇÃO *MLH1*

Lucas Machado Rocha Castello

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lucas Moscoso da Camara

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: A síndrome de Lynch é a principal causa de câncer colorretal hereditário, decorrente de mutações em genes de reparo do DNA, aumentando riscos múltiplos. **RELATO DE CASO:** Mulher de 48 anos com sintomas gastrointestinais, perda de peso e histórico familiar. Tia portadora de mutação *MLH1*, levando a maior suspeita da síndrome. **RESULTADOS:** Ferramentas como *Invitae*, *ASK2ME* e *Qcancer* evidenciaram risco elevado para câncer colorretal, endometrial e de intestino delgado. **DISCUSSÃO:** Mutações *MLH1* comprometem o reparo do DNA, enfatizando a necessidade de diagnóstico precoce e manejo personalizado. **CONCLUSÃO:** A detecção da mutação *MLH1* é crucial para intervenções personalizadas e melhora dos desfechos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Colorretal 1. *MLH1* 2. Mutações 3. Síndrome de Lynch 4.

LYNCH SYNDROME: EARLY DIAGNOSIS AND PERSONALIZED MANAGEMENT IN A PATIENT WITH *MLH1* MUTATION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Lynch Syndrome is the leading cause of hereditary colorectal cancer, resulting from mutations in DNA repair genes, which increase multiple cancer risks. **CASE REPORT:** A 48-year-old woman with gastrointestinal symptoms, weight loss, and a relevant family history. Her aunt's *MLH1* mutation heightened suspicion of the syndrome. **RESULTS:** Tools such as *Invitae*, *ASK2ME*, and *Qcancer* demonstrated a high risk for colorectal, endometrial, and small bowel cancers. **DISCUSSION:** *MLH1* mutations impair DNA repair, emphasizing the need for early diagnosis and personalized management. **CONCLUSION:** Detection of the *MLH1* mutation is crucial for tailored interventions and improved clinical outcomes.

Keywords: Colorectal Cancer 1. *MLH1* 2. Mutation 3. Lynch Syndrome 4.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Lynch é a principal causa de câncer colorretal hereditário, decorrente de mutações em genes de reparo do DNA, a qual também relaciona-se ao aumento de riscos de desenvolvimento de múltiplos tipos de câncer, como o endometrial e o gástrico. Essa condição autossômica dominante, responsável por aproximadamente 2% a 4% dos casos, envolve mutações em genes como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e *EPCAM*, que levam à instabilidade de microssatélites (MSI) e, conseqüentemente, a um risco elevado para cânceres colorretal, endometrial, ovariano, gástrico e de intestino delgado.⁹

Historicamente, a síndrome foi inicialmente descrita por A. S. Warthin em 1895 que, ao investigar a *Family G*, a qual corresponde à genealogia de câncer mais longa e detalhada que já foi estudada, identificou a predisposição familiar para diversas neoplasias, antecedendo as investigações posteriores de Henry T. Lynch, que na década de 1960 consolidaram o conceito de “*Cancer Family Syndrome*”^{1,12}. Estudos revelam que, embora geralmente se manifeste na vida adulta, a Síndrome de Lynch (SL) pode ocorrer em crianças e adolescentes, demandando vigilância para o diagnóstico precoce.²

Além dos fatores genéticos, hábitos de vida como obesidade, consumo de álcool, tabagismo e uma dieta rica em carnes processadas também exercem influência significativa na progressão dos cânceres. Paralelamente, critérios clínicos como os de Amsterdam II e Bethesda desempenham um papel fundamental na identificação de indivíduos com risco elevado, orientando tanto a realização de testes genéticos quanto a análise de instabilidade de microssatélites. Nesse contexto, integrar aspectos psicossociais e considerar a sintomatologia do paciente torna-se indispensável para uma compreensão abrangente do quadro clínico, contribuindo para a exclusão de fatores confundidores e aprimorando a acurácia diagnóstica.^{5,10}

Diante do exposto, vale pontuar que recentes avanços na oncogenética permitiram abordagens terapêuticas personalizadas, como a imunoterapia para tumores com alta instabilidade de microssatélites, otimizando o prognóstico de pacientes de grupos de risco. Nesse sentido, essa abordagem tem melhorado a sobrevida e reduzido a recorrência, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e de manejo que integrem conhecimentos históricos e moleculares para reduzir a morbimortalidade associada à síndrome. Logo, cabe explorar como que o diagnóstico precoce da SL pode viabilizar o manejo personalizado em pacientes com mutações conhecidas.⁴

RELATO DE CASO

L.C., mulher parda de 48 anos, com 1,67 m de altura e 70 kg. Refere episódios de dor abdominal em cólica, associada à alteração no hábito intestinal, com períodos alternados de diarreia e constipação, além de sangue oculto detectado no exame de fezes realizado há cerca de seis meses. Nas últimas 3 semanas, notou piora do desconforto abdominal e presença de sangue vivo nas evacuações, acompanhados de fadiga progressiva e perda não intencional de 4 kg. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de endométrio em sua tia materna aos 46 anos e câncer de intestino delgado de seu irmão, aos 36 anos. Durante a investigação genética de sua tia, foi identificada uma mutação germinativa no gene *MLH1*, caracterizando a Síndrome de Lynch, uma condição hereditária associada ao aumento do risco de neoplasias malignas. Ao exame físico, apresentava abdome discretamente distendido, sem massas palpáveis, e toque retal evidenciando lesão endurecida na parede anterior do reto.

RESULTADOS

O relato do caso nos permite, com o uso da ferramenta *Invitae Family History Tool*, elaborar o heredograma da paciente L.C. (Figura 1). A análise do *pedigree* auxilia na visualização clara dos dados da paciente e de seus familiares, possibilitando a formulação de hipóteses diagnósticas através da análise de risco para desenvolvimento dos diferentes tipos de cânceres hereditários. Nesse caso, é importante observar a tia de L.C., que foi diagnosticada com câncer de endométrio e uma mutação germinativa no gene *MLH1*, característica da Síndrome de Lynch, e o irmão dela, diagnosticado com câncer de intestino delgado.⁸

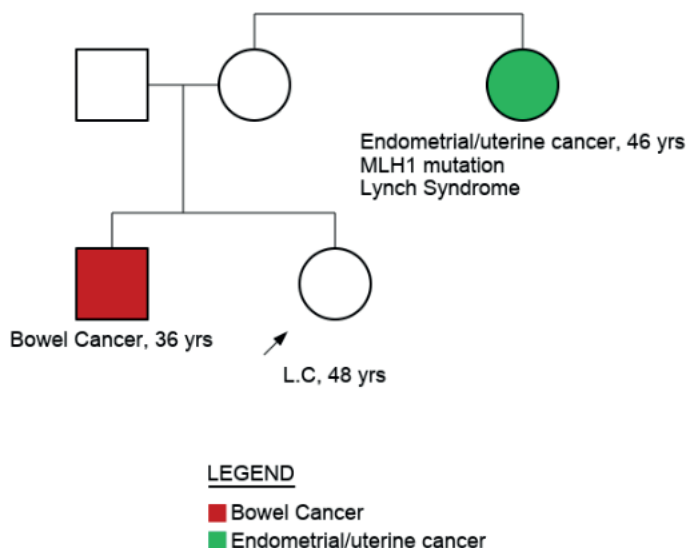


Figura 1: Heredograma da paciente L.C. com presença de mutação do gene *MLH1*. Em verde, tia materna com presença de câncer de endométrio. Em vermelho, irmão com câncer de intestino. Endometrial/uterine cancer (câncer de endométrio/uterino); yrs, years (anos); *MLH1* mutation (mutação do *MLH1*); Lynch Syndrome (Síndrome de Lynch); Bowel cancer (cancer de intestino); Legend (legenda). Fonte: Invitae.⁸

Ademais, outras plataformas podem ser utilizadas no direcionamento do caso. Nesse contexto, foi calculado o risco do desenvolvimento de diversos tipos de câncer na medida em que a paciente envelhece (Figuras 2, 3, 4 e 5), utilizando a plataforma *ASK2ME - All Syndromes Know to Man Evaluator* (Avaliador de todas as síndromes conhecidas pelo homem). O gráfico demonstra que pacientes de 48 anos com mutação no gene *MLH1* tem um alto risco de desenvolver câncer colorretal até os 85 anos, bem como um risco considerável de desenvolver câncer de endométrio e câncer de intestino delgado.⁶

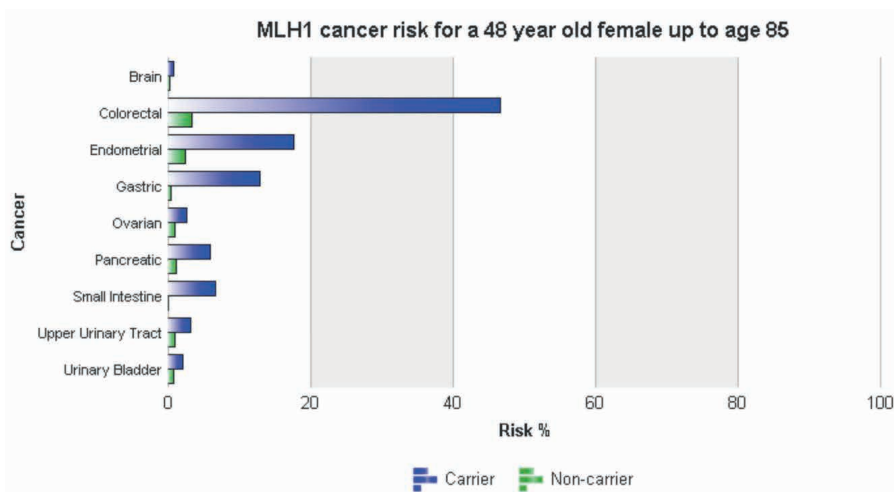


Figura 2: O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver diversos tipos de câncer até os 85 anos ao possuir (linhas azuis) ou não possuir (linhas verdes) a variante patogênica do gene *MLH1*. Nota-se que em todos os casos o portador da mutação terá um maior risco de desenvolver o câncer. *MLH1* cancer risk for a 48 year old female up to age 85 (risco de câncer associado ao *MLH1* para uma mulher de 48 anos até os 85 anos); brain cancer (câncer cerebral); colorectal cancer (câncer colorretal); endometrial cancer (câncer de endométrio); gastric cancer (câncer de estômago); ovarian cancer (câncer de ovário); pancreatic cancer (câncer de pâncreas); small intestine (câncer de intestino delgado); upper urinary tract cancer (); urinary bladder cancer (câncer de bexiga urinária); carrier (portador); non-carrier (não portador). Fonte: Ask2Me.⁶

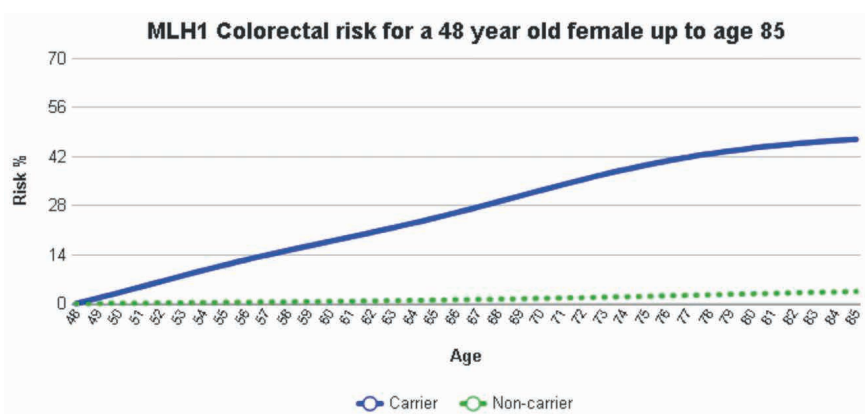


Figura 3: O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de colorretal até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta aproximadamente 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 48,6% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 3,44% de chance de desenvolver o câncer. Age (idade). Fonte: Ask2Me.⁶

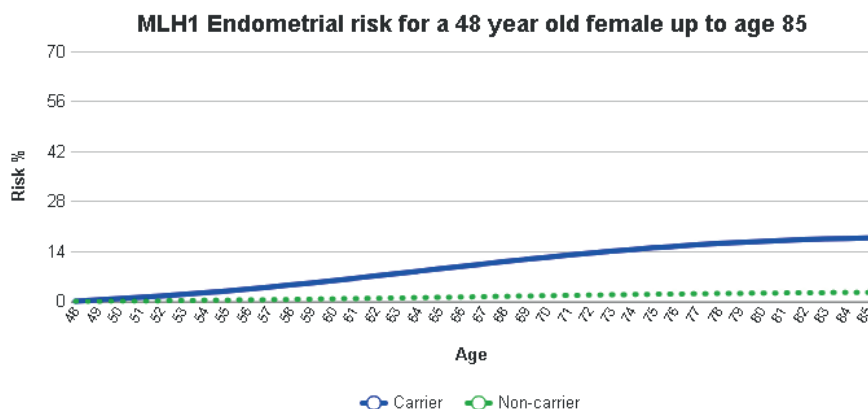


Figura 4: O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de endométrio até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta cerca de 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 17,72% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 2,47% de chance de desenvolver o câncer. Fonte: Ask2Me.⁶

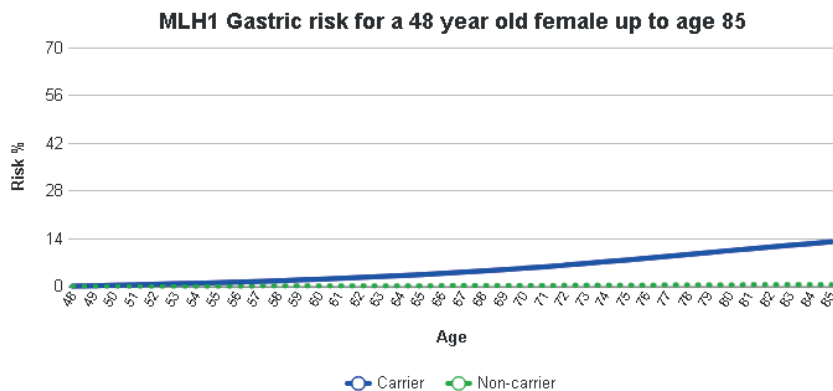


Figura 5: O gráfico representa a probabilidade de uma paciente de 48 anos do sexo feminino desenvolver câncer de estômago até os 85 anos ao possuir (linha azul contínua) ou não possuir (linha verde pontilhada) a variante patogênica *MLH1*. Aos 48 anos de idade, um paciente apresenta por volta de 0% de chance de desenvolver o câncer, possuindo ou não a variante patogênica. Aos 85 anos de idade, um paciente portador possui 12,97% de chance de desenvolver o câncer, enquanto um não portador possui 0,5% de chance de desenvolver o câncer. Fonte: Ask2Me.⁶

Entretanto, a plataforma *ASK2ME* não considera alguns fatores que influenciam no desenvolvimento, ou não, de câncer. Desse modo, utilizou-se de maneira complementar, a plataforma *Qcancer*, que inclui informações como histórico familiar, sintomas que podem estar associados aos cânceres, como perda de peso não intencional, alguns tipos de sangramento, dores, inchaço abdominal, entre outros. Assim, é possível avaliar a possibilidade de um paciente possuir um câncer, porém ainda não detectado (Figura 6). Desse modo, estima-se que a paciente em questão, possui um risco de 45,87% de possuir um câncer ainda não detectado, em que destacam-se o risco de apresentar um câncer colorretal (35,3%) e o risco de apresentar um câncer de ovário (8,32%).⁷

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		54,13%
Qualquer câncer		45,87%
	colorretal	35,3%
	ovário	8,32%
	outro	1,46%
	sangue	0,28%
	pancreático	0,26%
	seios	0,1%
	gastroesofágico	0,04%
	trato renal	0,03%
	uterino	0,03%
	cervical	0,02%
	pulmão	0,02%

Figura 6. O quadro apresenta a distribuição dos riscos de ocorrência para diferentes tipos de câncer em um paciente de 48 anos do sexo feminino. Observa-se que há 54,13% de probabilidade desse paciente não apresentar nenhum tipo de câncer, enquanto 45,87% desenvolvem algum tipo de neoplasia. Em relação às manifestações neoplásicas, o subtipo mais frequente é o colorretal (35,3%), seguido pelo câncer de ovário (8,32%), “outro” (1,46%), câncer de sangue (0,28%), pancreático (0,26%), de seios (0,1%), gastroesofágico (0,04%), de trato renal (0,03%), uterino (0,02%), cervical (0,02%) e pulmonar (0,02%). Fonte: Qcancer.⁷

DISCUSSÃO

A Síndrome de Lynch, também conhecida como Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (HNPCC), representa uma condição hereditária autossômica dominante caracterizada por predisposição aumentada ao desenvolvimento de câncer colorretal e outros tipos de neoplasias. Dentre os cânceres mais incidentes, destacam-se: endometrial, gástrico e intestinal - representando a principal condição associada à predisposição genética ao câncer de cólon (correspondendo de 2% a 4% de todos os casos). Esta síndrome é causada por mutações germinativas em genes de reparo do DNA, principalmente *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, as quais comprometem a capacidade celular de corrigir erros durante a replicação do DNA, acelerando o processo de carcinogênese.⁹

Os critérios diagnósticos para a Síndrome de Lynch evoluíram ao longo do tempo, iniciando com os Critérios de Amsterdam I (1991), os quais focavam exclusivamente no câncer colorretal. Posteriormente, foram desenvolvidos os Critérios de Amsterdam II (1999), que ampliaram o espectro de tumores associados à síndrome, incluindo cânceres de endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal. Ambos os critérios exigem pelo menos três familiares afetados, com pelo menos duas gerações sucessivas acometidas e um caso diagnosticado antes dos 50 anos de idade, além da exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF).⁹

Atualmente, os Critérios de Bethesda Revisados, estabelecidos em 2004, representam uma abordagem mais sensível e abrangente para a identificação de casos suspeitos, ao mesmo tempo em que orientam de forma mais precisa a indicação de investigação molecular. Nesse contexto, esses critérios consideram fatores como: câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos; presença de cânceres colorretais sincrônicos ou metacrônicos ou outros tumores associados à síndrome; características histológicas específicas no câncer colorretal diagnosticado antes dos 60 anos; câncer colorretal em parentes de primeiro grau com tumores associados à síndrome, com um deles diagnosticado antes dos 50 anos; e câncer colorretal em dois ou mais parentes com tumores associados à síndrome, independentemente da idade.⁹

O caso de L.C., mulher de 48 anos com sintomas sugestivos de câncer colorretal, apresenta características clínicas e antecedentes familiares fortemente associados à Síndrome de Lynch. Seus sintomas incluem alteração do hábito intestinal com episódios alternados de diarreia e constipação, presença de sangue nas fezes, desconforto abdominal, fadiga e perda não intencional de peso. Além disso, o achado de uma lesão endurecida na parede anterior do reto durante o exame físico reforça a suspeita de malignidade, embora ainda não confirmada histologicamente.⁹

Além disso, a história familiar da paciente constitui elemento fundamental para o diagnóstico da Síndrome de Lynch. Seu irmão desenvolveu câncer de intestino delgado aos 36 anos, e sua tia materna foi diagnosticada com câncer de endométrio

aos 46 anos, ambos abaixo dos 50 anos, marco importante nos critérios diagnósticos. A investigação genética realizada na tia materna revelou uma mutação germinativa no gene *MLH1*, fornecendo evidência molecular definitiva da presença da síndrome na família.⁹

Ao analisar o caso frente aos Critérios de Bethesda Revisados, observa-se que a paciente atende a múltiplos parâmetros: idade próxima ao limite de 50 anos, presença de parente de primeiro grau com tumor associado à síndrome diagnosticado antes dos 50 anos, e ocorrência de tumores relacionados à síndrome em pelo menos dois familiares. Em relação aos Critérios de Amsterdam II, o caso também se aproxima da definição, envolvendo três membros da família com cânceres característicos da síndrome, afetando duas gerações sucessivas, com pelo menos um caso diagnosticado antes dos 50 anos.^{4,9}

A confirmação molecular da mutação no gene *MLH1* na família da paciente fornece suporte adicional ao diagnóstico de Síndrome de Lynch neste contexto clínico. Este achado genético, combinado com a apresentação clínica e histórico familiar, indica a necessidade de investigação genética específica na paciente, além de colonoscopia e outros exames para confirmação diagnóstica e estadiamento do provável câncer colorretal, bem como seguimento rigoroso e rastreamento de outras neoplasias potencialmente associadas à síndrome.⁹

A investigação diagnóstica da Síndrome de Lynch segue uma abordagem sistemática que integra avaliação clínica, história familiar e testes moleculares. O processo inicia com a construção detalhada do heredograma abrangendo pelo menos três gerações, documentação de todos os cânceres na família com respectivas idades ao diagnóstico e aplicação dos Critérios de Amsterdam e Bethesda Revisados. A avaliação molecular inclui testes realizados em tecido tumoral, como análise da instabilidade de microssatélites (MSI) e imunoistoquímica para proteínas de reparo do DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), sendo que a ausência de expressão dessas proteínas ou a detecção de MSI-alto sugere fortemente a presença da síndrome.^{4,9}

Os testes genéticos constituem a etapa confirmatória e incluem sequenciamento dos genes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* e eventualmente *EPCAM*), preferencialmente por tecnologia de nova geração (NGS), além da análise de grandes rearranjos através de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), a qual é uma técnica molecular avançada utilizada para detectar alterações no número de cópias de sequências genômicas específicas, sendo particularmente importante no diagnóstico da Síndrome de Lynch e outros cânceres hereditários, além de investigação da hipermetilação do promotor do *MLH1* para distinguir casos esporádicos de hereditários. O aconselhamento genético é componente essencial em todas as fases do processo diagnóstico, oferecendo orientação pré e pós-teste sobre as implicações dos resultados, planejamento de seguimento e extensão da

investigação aos familiares de primeiro grau, que têm risco de 50% de herdar a mutação associada à síndrome, permitindo assim a implementação de protocolos de rastreamento intensificado para detecção precoce de neoplasias associadas.⁹

A confirmação do diagnóstico de câncer colorretal requer uma abordagem multidisciplinar, sendo a colonoscopia completa o procedimento diagnóstico padrão-ouro. Durante este exame, é possível visualizar diretamente a lesão suspeita, avaliar suas características macroscópicas (tamanho, morfologia, localização) e realizar biópsia para análise histopatológica. O diagnóstico definitivo é estabelecido pelo exame anatomopatológico, que confirma a presença de células neoplásicas, classifica o tipo histológico (adenocarcinoma em aproximadamente 95% dos casos), determina o grau de diferenciação celular e identifica características específicas como invasão linfovascular, invasão perineural e padrão de crescimento. Em casos que a biópsia por colonoscopia não é tecnicamente viável, pode-se recorrer à biópsia guiada por imagem ou à análise da peça cirúrgica após ressecção.⁹

O estadiamento do câncer colorretal baseia-se predominantemente no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e da *Union for International Cancer Control* (UICC). Este sistema avalia três componentes fundamentais: o tumor primário (T), que caracteriza a profundidade de invasão na parede intestinal, desde lesões *in situ* (Tis) até tumores que invadem estruturas adjacentes (T4b); o comprometimento linfonodal regional (N), que varia desde ausência de metástases linfonodais (N0) até envolvimento de sete ou mais linfonodos (N2b), incluindo a categoria N1c para depósitos tumorais extranodais; e a presença de metástases à distância (M), que podem estar ausentes (M0) ou presentes em um órgão (M1a), múltiplos órgãos (M1b) ou no peritônio (M1c). A combinação destes parâmetros permite a classificação em estágios que variam de 0 a IV, cada um com implicações prognósticas e terapêuticas específicas.⁹

O processo de estadiamento envolve uma abordagem multimodal que combina avaliação clínica, radiológica e patológica. O estadiamento clínico (cTNM) utiliza dados obtidos por exame físico, colonoscopia, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, ressonância magnética pélvica (particularmente importante para tumores retais) e, em casos selecionados, PET-CT. Já o estadiamento patológico (pTNM), considerado mais preciso, baseia-se na análise macroscópica e microscópica da peça cirúrgica, avaliando a profundidade de invasão tumoral, contagem de linfonodos (recomenda-se pelo menos 12), status das margens cirúrgicas e presença de invasão linfovascular e perineural. Complementarmente, biomarcadores moleculares como instabilidade de microsatélites, mutações em *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*, expressão de proteínas MMR e perfis de assinatura genética fornecem informações adicionais com impacto na definição da estratégia terapêutica, especialmente relevantes em casos associados à Síndrome de Lynch, permitindo uma abordagem mais personalizada e precisa para cada paciente.⁹

Diante da complexidade do paciente oncológico, o tratamento do câncer colorretal segue uma abordagem multidisciplinar, adaptada às características específicas de cada paciente. O pilar fundamental é o tratamento cirúrgico com intenção curativa, que varia conforme a localização do tumor. Para o câncer de cólon, as opções incluem colectomia segmentar com margens adequadas e linfadenectomia regional, priorizando abordagens minimamente invasivas como cirurgia laparoscópica ou robótica quando realizadas por equipes experientes. No câncer de reto, a excisão total do mesorreto é um princípio técnico fundamental para tumores do reto médio e distal, com diversas opções cirúrgicas que priorizam a preservação esfinteriana sempre que possível.⁹

Quanto ao tratamento sistêmico, ele inclui quimioterapia adjuvante para câncer de cólon, com recomendações específicas conforme o estágio da doença. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados incluem o FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina), CAPOX/XELOX (capecitabina e oxaliplatina), FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorina e irinotecano), além de fluoropirimidinas isoladas como 5-FU e capecitabina. Na doença metastática, além da ressecção cirúrgica quando tecnicamente viável, utilizam-se esses regimes quimioterápicos associados ou não a terapias-alvo como bevacizumabe (anti-VEGF), cetuximabe e panitumumabe (anti-EGFR), dependendo do perfil molecular do tumor.^{9,13}

Ademais, a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), a qual representa uma aliança de 33 centros oncológicos de excelência nos Estados Unidos que desenvolve diretrizes clínicas fundamentais para o manejo de diversos tipos de cânceres, inclusive o câncer colorretal em pacientes com Síndrome de Lynch, recomenda que pacientes com doença estágio III de baixo risco podem ser tratados com um esquema mais curto de quimioterapia adjuvante (3 meses), enquanto casos de alto risco (T4 e/ou N2) se beneficiam de 6 meses de tratamento. Para o câncer de reto localmente avançado, o tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia ou radioterapia de curso curto é recomendado antes da cirurgia, que tradicionalmente ocorre entre 6-8 semanas após o término da neoadjuvância.^{4,9}

Diante do exposto, a fim de personalizar o tratamento, a avaliação molecular, considerando biomarcadores como instabilidade de microssatélites, mutações em *RAS* e *BRAF*, e fusão *NTRK*, têm implicações terapêuticas importantes. Após o tratamento, recomenda-se um seguimento rigoroso com exames clínicos e laboratoriais periódicos, incluindo história clínica, exame físico, CEA (antígeno carcinoembrionário), colonoscopia e tomografia computadorizada, conforme protocolos estabelecidos. Esta abordagem multidisciplinar oferece a melhor oportunidade de controle da doença e qualidade de vida para pacientes com câncer colorretal, devendo as decisões de tratamento serem tomadas por equipe especializada, considerando as características individuais de cada caso.⁹

Segundo as diretrizes da NCCN, a monitorização após tratamento do câncer colorretal é estruturada principalmente para pacientes com estágios II e III, já que a maioria das recorrências (90%) ocorre em 5 anos, com concentração nos primeiros 2 anos. O protocolo recomendado inclui: consultas médicas e exame físico a cada 3-6 meses nos primeiros 2 anos e depois semestralmente até 5 anos; dosagem de CEA no mesmo intervalo; tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve a cada 6-12 meses inicialmente e depois anualmente; e colonoscopia 1 ano após a cirurgia, repetindo após 3 anos se normal e, posteriormente, a cada 5 anos. Nos primeiros dois anos a vigilância é mais intensiva, relaxando progressivamente a frequência até completar cinco anos de acompanhamento. Este seguimento deve ser realizado em pacientes clinicamente aptos para novas intervenções, com o objetivo de detectar precocemente recorrências potencialmente curáveis. Exames como hemograma, pesquisa de sangue oculto nas fezes, provas de função hepática, radiografia torácica e PET scan não são recomendados na rotina de vigilância.⁹

Além disso, as diretrizes da NCCN fornecem recomendações específicas para rastreamento de outras neoplasias em pacientes com câncer colorretal, especialmente quando há suspeita de síndromes genéticas hereditárias. Por exemplo, para pacientes com câncer colorretal sem evidência de síndromes hereditárias, o rastreamento de outras neoplasias geralmente segue as diretrizes populacionais padrão para rastreamento de cada tipo de câncer, como mamografia anual a partir dos 40 anos para o câncer de mama e dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA) a partir dos 45 anos para o câncer de próstata. Todavia, deve-se considerar o histórico pessoal e familiar para determinar se o paciente tem risco aumentado para outros tipos de câncer, podendo ser necessário adiantar esses exames de rastreamento em pacientes de risco.^{4,9}

Já para pacientes com Síndrome de Lynch, o rastreamento para diversos tipos de neoplasia é variado. No caso de rastreamento de câncer de endométrio, por exemplo, é controversa a sua realização. Nesse sentido, embora não haja evidência conclusiva sobre sua eficácia, a biópsia endometrial é reconhecida como um procedimento diagnóstico altamente sensível e específico, sendo recomendada a cada 1-2 anos, iniciando-se aos 30-35 anos, pelas diretrizes do NCCN. Adicionalmente, a ultrassonografia transvaginal pode ser realizada em mulheres na pós-menopausa, apesar de suas limitações em sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, o câncer de ovário representa um desafio particular no rastreamento, pois os métodos de detecção precoce têm eficácia limitada mesmo na população geral. Considerando o risco aumentado em portadoras da Síndrome de Lynch, a NCCN permite que o rastreamento seja considerado a critério médico, utilizando ultrassonografia transvaginal e/ou teste sérico CA-125, frequentemente combinados para maximizar a detecção, apesar das limitações desses métodos.⁹

Quanto ao câncer gástrico, o tipo predominante na Síndrome de Lynch é o adenocarcinoma de tipo intestinal. Reconhecendo a associação entre infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica crônica e subsequente desenvolvimento de metaplasia intestinal, as diretrizes recomendam o rastreo e o tratamento da infecção por *H. pylori* como medida preventiva nessa população de alto risco. Já para o câncer de intestino delgado, cujos locais mais comuns na Síndrome de Lynch são o duodeno e o íleo, a vigilância de rotina não é consensual entre as diversas diretrizes. A NCCN distingue-se por sugerir que a endoscopia por cápsula pode ser considerada a partir dos 30-35 anos, com repetição a cada 2-3 anos, oferecendo uma abordagem mais proativa para esta neoplasia extracolônica.⁹

Diretrizes padrões atuais endossadas pela NCCN e pelo *American College of Medical Genetics and Genomics* recomendam testes tumorais universais para todos os pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticado, que incluem teste baseado em reação em cadeia da polimerase para instabilidade de microssatélites e imuno-histoquímica (IHC) para proteínas MMR.^{9,14}

O Teste de Instabilidade de Microssatélites (MSI) representa um método fundamental na investigação da Síndrome de Lynch, baseando-se na identificação de erros no sistema de reparo do DNA. Esta técnica destaca-se pela alta sensibilidade diagnóstica, já que aproximadamente 90% dos tumores colorretais associados à Síndrome de Lynch apresentam instabilidade de microssatélites, contrastando com apenas cerca de 15% dos tumores esporádicos. A análise por PCR identifica alterações no comprimento das sequências repetitivas de DNA (microssatélites), que normalmente mantêm tamanho constante em células sem mutações nos genes de reparo, tornando este teste uma ferramenta valiosa para estratificar pacientes com maior probabilidade de apresentarem a síndrome.⁹

A Imuno-histoquímica (IHC), por sua vez, avalia diretamente a expressão das proteínas de reparo do DNA (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) no tecido tumoral. Este método não apenas contribui para o diagnóstico da Síndrome de Lynch, mas também oferece a vantagem adicional de indicar qual gene específico está comprometido, baseando-se no padrão de perda de expressão proteica observado. Por exemplo, a ausência de expressão das proteínas *MLH1* e *PMS2* sugere um defeito primário no gene *MLH1*, enquanto a perda isolada de *MSH2* aponta para alteração neste gene. Esta especificidade torna a IHC especialmente útil para direcionar a testagem genética subsequente, otimizando o processo diagnóstico e reduzindo custos ao identificar precisamente qual gene deve ser investigado na análise germinal.^{9,14}

Por fim, o diagnóstico da síndrome de Lynch, como no caso de L.C., representa um profundo impacto psicológico que vai além dos aspectos puramente médicos. Pacientes diagnosticados com esta condição genética frequentemente enfrentam

sentimentos de ansiedade, depressão e medo, não apenas relacionados ao câncer atual, mas também à possibilidade de desenvolver outras neoplasias no futuro. Este impacto é intensificado quando há histórico familiar significativo, como o caso da paciente que teve uma tia com câncer de endométrio e um irmão com câncer de intestino delgado.¹¹

A natureza hereditária da síndrome gera preocupações sobre a transmissão da mutação para os descendentes, provocando sentimentos de culpa nos portadores e ansiedade sobre o futuro familiar. A comunicação do risco genético torna-se um desafio particular, envolvendo decisões difíceis sobre como e quando informar outros membros da família, considerando que estes podem não estar preparados para lidar com essa informação. Para pacientes em idade reprodutiva, o diagnóstico influencia significativamente as decisões sobre ter filhos, incluindo considerações sobre o risco de transmissão genética.¹¹

Os sintomas físicos e o tratamento do câncer afetam significativamente a autoimagem e identidade do paciente. No caso apresentado, a perda não intencional de peso e a fadiga progressiva podem impactar a capacidade funcional da paciente e, conseqüentemente, sua identidade social e profissional. Além disso, o estigma associado ao câncer e as mudanças físicas podem levar ao isolamento social e diminuição da qualidade de vida.¹¹

A necessidade de vigilância médica intensiva e contínua gera um estresse crônico conhecido como “fadiga de vigilância”, além de ansiedade antecipatória antes dos exames e a chamada “síndrome da espada de Dâmocles” - a sensação constante de ameaça à saúde. A incerteza sobre o futuro torna-se uma característica permanente na vida destes pacientes, com cada exame trazendo o temor de um novo diagnóstico.¹¹

Apesar destes desafios, muitos pacientes desenvolvem mecanismos de enfrentamento eficazes. Intervenções psicossociais como aconselhamento genético adequado, grupos de apoio específicos, abordagem familiar integrada e psicoterapia individual são fundamentais para ajudar os portadores da síndrome de Lynch a lidar com a ansiedade, depressão e incerteza. Uma abordagem integral, que considere não apenas o tratamento do câncer, mas também os aspectos psicossociais da condição hereditária, é essencial para proporcionar cuidado adequado a esses pacientes.¹¹

CONCLUSÃO

A Síndrome de Lynch emerge como um significativo paradigma na oncologia atual, demonstrando a essencial integração entre avanços genômicos, abordagens terapêuticas personalizadas e cuidados psicossociais abrangentes. A identificação da mutação *MLH1*, característica desta condição hereditária, revela-se determinante para o diagnóstico precoce e manejo adequado de neoplasias associadas, como evidenciado no caso de L.C., que apresenta histórico familiar expressivo de cânceres relacionados à síndrome.

O diagnóstico molecular da Síndrome de Lynch, facilitado por métodos como análise de instabilidade de microssatélites e imuno-histoquímica para proteínas de reparo do DNA, transformou o panorama diagnóstico com sua elevada sensibilidade, permitindo identificação de aproximadamente 90% dos tumores colorretais relacionados à síndrome. A evolução dos parâmetros diagnósticos, dos Critérios de Amsterdam iniciais até os atuais Critérios de Bethesda Revisados, culminou nas diretrizes contemporâneas que preconizam testes universais para pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticado, evidenciando uma transição paradigmática para a medicina de precisão.

O desenvolvimento tecnológico trouxe recursos bioinformáticos que enriqueceram significativamente a avaliação diagnóstica e terapêutica. A ferramenta *Invitae* viabilizou a construção de heredograma detalhado e identificação precisa da mutação *MLH1* na linhagem familiar da paciente. Somado a isso, a plataforma *ASK2ME* proporcionou cálculos dinâmicos das probabilidades de desenvolvimento de neoplasias, com especial atenção aos cânceres colorretal, endometrial e gástrico, por meio de representações gráficas que facilitaram a visualização temporal dos riscos. A integração com a ferramenta *Qcancer* possibilitou correlacionar dados epidemiológicos, clínicos, sintomatológicos e fatores ambientais, enriquecendo o manejo personalizado do caso.

A convergência dessas tecnologias avançadas – *Invitae*, *ASK2ME* e *Qcancer* – ampliou a segurança diagnóstica e fundamentou decisões terapêuticas mais precisas, permitindo visualização de riscos em diversos cenários e faixas etárias. Esta integração de recursos fortaleceu a robustez metodológica do estudo e sua aplicabilidade na prática clínica, sendo fundamental para o desenvolvimento analítico do caso apresentado.

A estratégia terapêutica multidisciplinar baseada nos protocolos da NCCN exemplifica a aplicação prática da medicina personalizada no contexto da Síndrome de Lynch. Esta abordagem integra cirurgia com intenção curativa, quimioterapia adaptada ao estágio da doença e perfil molecular tumoral, e vigilância intensificada pós-tratamento. A avaliação molecular e aconselhamento genético reduzem riscos e orientam intervenções oportunas, enquanto terapias neoadjuvantes, adjuvantes e imunoterapia direcionada potencializam respostas em tumores com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo (dMMR).

O protocolo de vigilância transcende o acompanhamento convencional pós-tratamento oncológico, abrangendo monitoramento estruturado com exames clínicos, marcadores tumorais e estudos de imagem, além de rastreamento específico para múltiplas neoplasias extracolônicas, refletindo compreensão da natureza sistêmica da síndrome e compromisso com detecção precoce como elemento central na redução de morbimortalidade.

Para além da visão biomédica, destaca-se o significativo impacto psicossocial da Síndrome de Lynch. Os portadores enfrentam não apenas o desafio do diagnóstico oncológico presente, mas também a perspectiva constante de desenvolvimento de múltiplas neoplasias ao longo da vida. Esta permanente percepção de ameaça, amplificada pela necessidade de vigilância médica contínua, frequentemente resulta em fadiga de vigilância e ansiedade antecipatória. A natureza hereditária adiciona complexidade ao quadro psicossocial, gerando preocupações sobre transmissão genética aos descendentes e desafios na comunicação de riscos aos familiares.

É proposta, portanto, uma abordagem biopsicossocial integrada que reconheça o impacto multidimensional desta condição genética. Esta perspectiva holística deve incorporar aconselhamento genético psicologicamente informado, grupos de apoio específicos para portadores de síndromes hereditárias, intervenção psicológica individualizada e abordagem familiar sistêmica. A capacitação dos profissionais de saúde quanto aos aspectos psicossociais da síndrome é fundamental, enfatizando comunicação sensível e identificação precoce de sofrimento psicológico.

Em síntese, a Síndrome de Lynch evidencia a evolução da oncologia para um modelo que harmoniza conhecimento genômico avançado, terapêutica personalizada e atenção integral aos aspectos biopsicossociais. O estudo ressalta que intervenções personalizadas, suporte psicossocial adequado e monitoramento sistemático podem otimizar desfechos clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes predispostos a estas neoplasias, transcendendo a dicotomia tradicional entre cuidados biomédicos e psicossociais e reconhecendo que o impacto de uma condição genética permeia todas as dimensões da existência humana.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Boland, C. R., & Lynch, H. T. (2013). **The history of Lynch syndrome.** *Familial cancer*, 12(2), 145–157. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9637-8>
2. MACARTHUR, T. A. et al. Pediatric manifestations of Lynch Syndrome: A single center experience. **Journal of pediatric surgery case reports**, v. 86, n. 102431, p. 102431, 2022.
3. PINTO, D. et al. Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. **Cancer medicine**, v. 7, n. 2, p. 433–444, 2018.
4. Idos, G., & Valle, L. (2004). **Lynch Syndrome.** In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle.
5. DASHTI, S. G. et al. Type 2 diabetes mellitus, blood cholesterol, triglyceride and colorectal cancer risk in Lynch syndrome. **British Journal of Cancer**, v. 121, n. 10, p. 869–876, 24 set. 2019.
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/>
7. Qcancer. www.qcancer.org. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>
8. Invitae Family History Tool. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). **Colon Cancer.** Nccn.org. 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
10. PACHECO-PÉREZ, L. A. et al.. Fatores ambientais e conscientização sobre o câncer colorretal em pessoas com risco familiar. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, p. e3195, 2019.
11. GALIATSATOS, P. et al. Psychosocial impact of Lynch syndrome on affected individuals and families. **Digestive diseases and sciences**, v. 60, n. 8, p. 2246–2250, 2015.
12. CAMPOS, F. G. et al. A review to honor the historical contributions of Pauline Gross, Alfred Warthin, and Henry Lynch in the description and recognition of inheritance in colorectal cancer. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva [Brazilian archives of digestive surgery]**, v. 37, p. e1812, 2024.
13. CREMOLINI, C. et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 28, p. JCO2001225, 2020.
14. MAO, R. et al. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 23, n. 10, p. 1807–1817, 2021.



C A P Í T U L O 5

DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO GENÉTICA NO CÂNCER DE OVÁRIO: DA HISTÓRIA FAMILIAR À CONDUTA

Danielly Valin Souza

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

Alexandra Margotto Barroca

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

Caique Petri Padovani

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

Christian Rodrigo Nass

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Lúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário foi o nono mais incidente em 2020, representando 3,6% dos casos em mulheres. Sua predisposição está associada ao histórico familiar e a mutações no gene *BRCA*. **RELATO DE CASO:** Mulher, 54 anos, com aumento abdominal progressivo, desconforto pélvico e perda de peso há 6 meses. Irmã com mutação em *BARD1* e mãe falecida por câncer de mama. Possui massa pélvica de 8 cm e CA-125 positivo. **RESULTADOS:** O heredograma e a análise familiar, realizadas com ferramentas digitais, tais como o *Qcancer* e *Ask2me* sugerem alta possibilidade de câncer de ovário, podendo ou não ter relação com *BARD1*. **DISCUSSÃO:** A suspeita de câncer ovariano e mutação em *BARD1* exigem investigação aprofundada de outras mutações e síndromes hereditárias na família. **CONCLUSÃO:** Os testes genéticos e a abordagem multiprofissional são essenciais para o manejo adequado do caso.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BARD1* 2. *BRCA1* 3. Câncer de ovário 4.

DIAGNOSIS AND GENETIC INVESTIGATION IN OVARIAN CANCER: FROM FAMILY HISTORY TO MANAGEMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer was the ninth most common malignancy in 2020, accounting for 3.6% of cases in women. Its predisposition is linked to family history and *BRCA* mutations. **CASE REPORT:** A 54-year-old woman presented with progressive abdominal enlargement, pelvic discomfort, and weight loss for six months. She has a sister with a *BARD1* mutation and a mother who died of breast cancer. An 8 cm pelvic mass and positive CA-125 were detected. **RESULTS:** Pedigree and family history analysis using *QCancer* and *ASK2me* suggest a high likelihood of ovarian cancer, which may or may not be related to *BARD1*. **DISCUSSION:** The suspected ovarian cancer and *BARD1* mutation require further investigation of other genetic mutations and hereditary syndromes. **CONCLUSION:** Genetic testing and a multidisciplinary approach are crucial for proper case management.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. *BARD1* 2. *BRCA1* 3. ovarian cancer 4.

INTRODUÇÃO

Entre as neoplasias malignas que afetam mulheres mundialmente, o câncer de ovário ocupa a nona posição de maior incidência, tendo representado 3,60% de todos os cânceres nesse grupo no ano de 2020. Para cada 100 mil indivíduos do sexo feminino, ocorrem em média 6,60 novos casos, com maior prevalência entre os 40 e 63 anos de idade. Das neoplasias ginecológicas mais comuns, o câncer ovariano possui a maior taxa de mortalidade, sendo a oitava causa de morte por câncer em mulheres globalmente. Mais de 85% dos cânceres de ovário são esporádicos, enquanto o restante é de origem hereditária.¹⁻⁶

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão mais comumente relacionadas ao câncer de mama e de ovário, no entanto, 20% dos casos hereditários não apresentam variantes patogênicas nos genes mencionados. Nesse sentido, mutações em outros genes foram relacionadas com a suscetibilidade ao desenvolvimento desses tipos de neoplasias, como o gene *BARD1*. O domínio RING associado ao *BRCA1* (*BARD1*), expresso em tecidos de mama e ovário, interage com o *BRCA1* e é essencial para a sua estabilidade. Esses genes codificam proteínas que, em conjunto, formam um heterodímero responsável por regular a transcrição, o reparo de quebras de DNA de fita dupla por recombinação homóloga e o ciclo celular.⁷⁻¹⁰

Além da detecção de mutações em genes associados ao câncer de ovário, outros fatores de risco podem auxiliar no diagnóstico: idade avançada, distúrbios menstruais, status socioeconômico, entre outros. Em contrapartida, multiparidade, uso prolongado de contraceptivo oral, histerectomia, ooforectomia e salpingectomia estão associados à redução do risco para neoplasia ovariana.^{5, 6, 11, 12} Os sinais e sintomas mais comuns são ascite, massa abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e de peso, dor pélvica ou abdominal e mudanças nos hábitos intestinais e/ou urinários, os quais ocorrem, na maior parte das vezes, em uma fase mais tardia da doença.¹³

Ademais, não há um programa de rastreio capaz de detectar o câncer em estágios iniciais, sendo a retirada do órgão a melhor medida profilática para pacientes com mutações em genes relacionados. Sob essa perspectiva, métodos como a análise do biomarcador CA-125 (Antígeno Carboidrato 125), ultrassom transvaginal e outros biomarcadores não foram efetivos como forma de detecção precoce, sendo, portanto, utilizados em diagnósticos mais tardios.^{12, 14} O tratamento do câncer de ovário depende das condições do tumor, como o tamanho e o tipo histológico, e pode envolver cirurgia, caso ele seja ressecável, ou quimioterapia, para diminuição da massa tumoral.³

Diante dessas informações, vale ressaltar a importância do aconselhamento genético na Oncologia, que tem como papel conscientizar a paciente a respeito do câncer de ovário e de como isso afeta tanto a sua saúde como a dos familiares. Nesse sentido, um profissional qualificado deve analisar o histórico familiar da paciente e avaliar os exames físicos, laboratoriais e complementares para diagnosticar corretamente e oferecer o melhor plano terapêutico, além de orientá-la na tomada de decisões e de oferecer suporte durante o processo.¹⁵

RELATO DE CASO

R. S., mulher branca de 54 anos, medindo 1,60 m e pesando 62 kg. Refere aumento progressivo do volume abdominal e desconforto pélvico há cerca de seis meses, acompanhado de sensação de plenitude, fadiga e episódios ocasionais de dor abdominal difusa. Relata perda de peso involuntária de 4 kg no período. Não há histórico pessoal de cirurgias ou condições ginecológicas significativas. Na história familiar, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 49 anos, com confirmação de mutação germinativa no gene *BARD1*. A mãe faleceu aos 68 anos devido a câncer de mama, e o pai, aos 70 anos, por complicações de diabetes *mellitus* tipo 2. A paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, mantém uma dieta moderada e pratica caminhadas regularmente. Ao exame físico, observou-se abdome distendido com presença de uma massa pélvica de aproximadamente 8 cm, de consistência endurecida e móvel, sem linfonodos palpáveis, em fossa ilíaca direita. Não foram identificados sinais clínicos de metástases à distância. Realizou-se ultrassonografia transvaginal, evidenciando massa anexial complexa unilateral direita com septações espessas e vascularização aumentada ao Doppler. Marcadores séricos CA-125 estavam significativamente elevados, sugerindo alta suspeita de malignidade.

RESULTADOS

Ferramenta *Invitae Family History*

Para iniciar a análise do caso, torna-se imprescindível compreender a história familiar com a finalidade de buscar possíveis enfermidades que possam estar relacionadas ao paciente por meio de herança familiar. Nesse sentido, é válido esboçar um heredograma familiar apresentando o maior número possível de relações familiares, bem como as síndromes ou anormalidades apresentadas por cada indivíduo, sexo e idade. Com base no caso de R. S e nas informações disponíveis, tem-se: (Figura 1):¹⁶

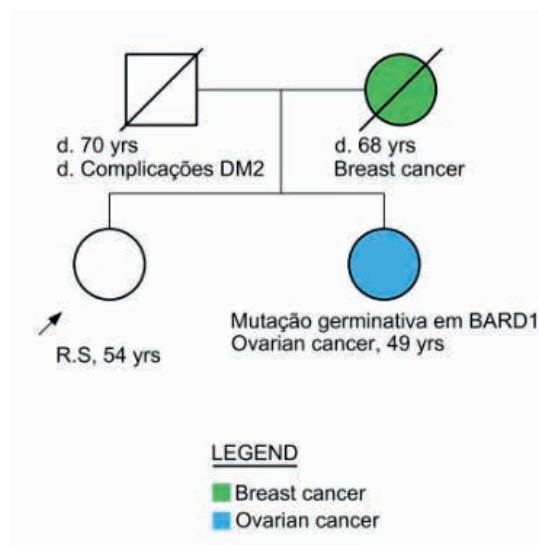


Figura 1- Heredograma familiar de R. S. Nota-se a presença de câncer de mama (*Breast cancer*) e de ovário (*Ovarian cancer*), em casos familiares, respectivamente, na mãe e na irmã da paciente R. S. As possíveis correlações podem ser melhor percebidas quando expressas por instrumentos gráficos como este heredograma. Fonte: Invitae Family History Tool¹⁶

Ferramenta *QCancer*[®]

Em seguida, foi utilizada a plataforma *QCancer*[®] para averiguar o risco de a paciente apresentar um câncer atual, mas ainda não diagnosticado, levando em consideração seus fatores de risco e sintomas atuais. Com base nos dados da história da doença atual, clínicos e familiares da própria paciente (Quadro 1):¹⁷

Quadro 1 - Resultados da análise realizada pelo algoritmo da plataforma *QCancer*. Os dados da paciente bem como seu histórico familiar foram inseridos no sistema. A porcentagem “*No Cancer*” (“sem câncer”) representa a probabilidade de o paciente não apresentar câncer não diagnosticado nas condições atuais, diante dos dados fornecidos. “*Any Cancer*” (“algum câncer”), por sua vez, é a probabilidade de, nas condições citadas, a paciente apresentar uma neoplasia ainda não diagnosticada, e o valor encontrado foi de 69,06%. Neste caso, se sobressai a possibilidade de Câncer de Ovário sobre os demais (64,57%), diante das suas queixas. Fonte: *QCancer*.¹⁷

Cancer	Type	Risk
No cancer		30.94%
Any cancer		69.06%
	ovarian	64.57%
	pancreatic	1.55%
	colorectal	1.21%
	other	1.09%
	gastro-oesophageal	0.27%
	blood	0.15%
	breast	0.11%
	lung	0.05%
	renal tract	0.04%
	cervical	0.01%
	uterine	0.01%

Diante dessa análise, observa-se um risco de 69,06% de que a paciente apresente um câncer não diagnosticado de qualquer tipo. Nota-se, ainda, o vultoso score de 64,57% de chance de que a neoplasia em questão seja ovariana.¹⁷

Além disso, a plataforma calcula a probabilidade de que uma pessoa típica com a mesma idade e sexo apresente a condição, e o valor encontrado foi de 0,74%. A partir da divisão realizada entre o score atribuído ao paciente e aquele devido à pessoa típica, é possível chegar à medida de risco relativo, e o valor encontrado foi de 93.3 (Quadro 2).¹⁷

Quadro 2 - Score do paciente com risco relativo em relação a população considerada típica para mesma idade e sexo. Esse Score representa o risco de a paciente apresentar algum tipo de câncer diante da probabilidade de outros indivíduos de mesmo sexo e idade em condições típicas também apresentarem alguma neoplasia. O índice de 93,3 induz à conclusão de que a paciente teria um risco 93,3 vezes maior de apresentar uma neoplasia em relação aos demais indivíduos citados, com base em sua história clínica. Fonte: QCancer.¹⁷

Your score	
Your QCancer [®] score	69.06%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.74%
Relative risk ^{**}	93.3

^{*} 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.

Embora essa análise tenha sua importância como instrumento preditivo, ela ainda é incompleta na medida em que deixa de fora dados imprescindíveis a uma correta avaliação de risco, qual seja, a observância de genes mutados aliada a um aconselhamento genético corretamente conduzido.¹⁷

Ferramenta ASK2ME

A plataforma *ASK2ME* estima o risco de desenvolvimento de câncer da idade atual do paciente até os 85 anos de acordo com a mutação genética que ele possui. Nesse caso, considerou-se que a paciente R.S apresenta a mutação do Gene *BARD1* e extrapolou-se o resultado para o caso dela ainda não ter recebido o diagnóstico referente à massa circunscrita de 8 cm, rígida e móvel na pelve, a fim de apreciar a importância dessa ferramenta no aconselhamento genético.¹⁸

Vale lembrar que *BARD1* é um gene situado no cromossomo 2 (2q34-q35). Alterações patogênicas neste gene apresentam correlação com determinados tipos de câncer, incluindo o de mama em mulheres e o de ovário. Ao incluir idade, sexo e *BARD1* como gene mutado obteve-se os dados presentes nos quadros 3 e 4 seguintes.¹⁸

Quadro 3 - apresentação do risco associado a indivíduo do sexo feminino, até os 85 anos, desenvolver câncer de mama associada a mutação do gene *BARD1* (*Carrier*) em relação à pessoa em mesmas condições sem a mutação (*non-Carrier*). Observa-se que a proporção de indivíduos com a mutação se mantém em aproximadamente 2:1 e que, em ambos os casos, a porcentagem aumenta com a idade. Esses dados são um indício de que a idade é um fator de risco para o aumento da probabilidade de desenvolvimento de neoplasias, independente de mutação. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

Age	Carrier %	Non-carrier %
59	2.98	1.51
64	6.56	3.31
69	10.78	5.44
74	14.96	7.56
79	18.66	9.43
84	21.48	10.85
85	21.92	11.07

Quadro 4 - Apresentação do risco associado a indivíduo do sexo feminino, até os 85 anos, de apresentar câncer de ovário associada a mutação do gene *BARD1* (*Carrier*) em relação à pessoa em mesmas condições sem a mutação (*non-Carrier*). Observa-se que, embora a porcentagem de atribuição da mutação de *BARD1* com o desenvolvimento de câncer de ovário seja menor do que a possibilidade de desenvolvimento de câncer de mama na mesma idade, a relação entre o câncer de ovário se eleva em maior grau nos pacientes mutados (0.48-3.94) do que naqueles pacientes sem mutação (0.11-0.93). Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

Age	Carrier %	Non-carrier %
59	0.48	0.11
64	1.06	0.25
69	1.74	0.41
74	2.47	0.58
79	3.2	0.76
84	3.83	0.9
85	3.94	0.93

De acordo com os dados apresentados nos quadros 3 e 4, pode-se visualizar que a mutação de *BARD1* apresenta maior penetrância para a incidência de câncer de mama do que para a incidência de câncer de ovário em pacientes mutados, sendo que ambas as projeções aumentam com a idade. Além disso, a discrepância entre a incidência de câncer em pacientes mutados em relação aos não mutados é elevada — isto fica claro ao se calcular a razão entre o risco associado à indivíduos com mutação e pacientes sem mutação (ou seja, *carrier* : *non carrier*) diante da

qual se obtém uma razão de aproximadamente 2:1 e 3:1 (pacientes com mutação : pacientes sem mutação) para o risco de neoplasia maligna de ovário e de mama, respectivamente. Isso pode ser observado nas figuras 2, 3 e 4.¹⁸

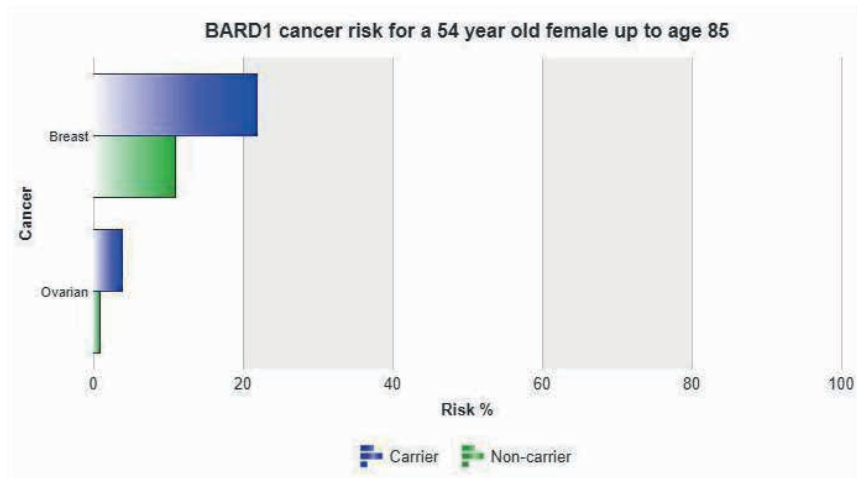


Figura 2- Estimativas de risco de câncer *BARD1* como um gráfico resumido para mulheres de 54 a 85 anos. Observe a variação aproximadamente 1:2 no gráfico superior e da relação de 1: 3 inferiormente, além da diferença de ambos os gráficos. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸



Figura 3- Gráfico de avaliação de risco para câncer de mama em mulheres dos 54 aos 85 anos com *BARD1* mutado ou não. A manutenção do crescimento de ambas as curvas ao longo do tempo e da continuidade da prevalência do portador diante do não portador torna-se clara. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸



Figura 4– Gráfico de avaliação de risco para câncer de ovário em mulheres dos 54 aos 85 anos com *BARD1* mutado ou não. Observa-se a manutenção do crescimento de ambas as curvas ao longo do tempo. Além disso, percebe-se a inclinação maior da curva do portador diante do incremento apenas sutil de crescimento de risco do não portador com a idade. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

DISCUSSÃO

Uma consulta de aconselhamento genético bem conduzida por um profissional qualificado é de extrema importância para mulheres com suspeita de câncer de ovário. Isso porque o diagnóstico de uma doença genética pode afetar não só a paciente, mas também os seus familiares. Sob esse viés, é fundamental acolher os sentimentos e as ideias que ela possui sobre a sua condição, além de compreender os impactos disso em sua vida e de oferecer todo o suporte necessário.¹⁹

Vale ressaltar a importância de esclarecer, em uma linguagem de fácil entendimento, os aspectos gerais do câncer de ovário – como sinais, sintomas e prognóstico –, o significado de possuir uma mutação genética e a necessidade ou não da realização de testes, bem como de optar pela conduta que traga o maior benefício possível. A comunicação profissional-paciente deve estar sempre pautada no respeito e na empatia, a fim de facilitar o processo de enfrentamento da doença.¹⁹

Diante desse cenário, é fundamental explicar os aspectos gerais da doença e tirar todas as dúvidas da paciente. O câncer ovariano é um câncer frequentemente agressivo e que, geralmente, por conta da dificuldade em ser rastreado de maneira precoce, é identificado já no estágio avançado. Dependendo da origem histológica, a neoplasia se difere em sua patogênese, perfil molecular, fatores de risco para seu desenvolvimento e o prognóstico clínico, sendo imprescindível considerar esses aspectos para traçar um plano terapêutico individualizado.⁴

Sob essa perspectiva, convém mencionar que 90% dos cânceres de ovário se desenvolvem, principalmente, nas células epiteliais que o revestem (carcinoma ovariano), enquanto os outros 10% estão relacionados a alterações nas células germinativas ou hormonais. Considerando os cânceres de ovário de origem epitelial, há cinco subtipos principais: seroso de alto grau (60%), endometriode (10%), células claras (10%), mucinoso (3%) e seroso de baixo grau (<5%) (Quadro 5).^{3,11}

Quadro 5 - Características de subtipos de carcinoma ovariano. Fonte: Adaptado de World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.¹¹

Característica	Seroso de alto grau	Endometriode	Células claras	Mucinoso	Seroso de baixo grau
Possíveis locais de origem	Fímbrias da tuba uterina; cistos de inclusão de cortical do ovário	Endometriose; adenofibroma endometriode		Endometriose ou junção tuboperitoneal	Endossalpingiose; hiperplasia papilar tubária
Possíveis células de origem	Células secretoras ou epiteliais da tuba uterina, ou célula progenitora	Epitélio endometrial		Desconhecido	Células secretoras ou epiteliais da tuba uterina, ou célula progenitora
Lesão precursora	Carcinoma seroso tubário intraepitelial	Tumor borderline endometriode		Tumor borderline mucinoso; cistoadenoma; tumor de Brenner	Tumor borderline seroso/tumor proliferativo atípico seroso
Proliferação	Alta	Baixa	Baixa	Intermediária	Baixa
Prognóstico	Ruim	Favorável	Intermediário	Favorável	Favorável

Ademais, é importante esclarecer que o estadiamento do câncer de ovário, ou seja, a sua extensão no corpo da paciente, pode ser determinado por meio da classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2014, sendo classificado em quatro estágios. O estágio I refere-se ao tumor restrito aos ovários; o estágio II diz respeito à disseminação do tumor para a pelve, podendo envolver, por exemplo, o útero ou outros tecidos pélvicos; no estágio III, há disseminação para o peritônio fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais; e o estágio IV relaciona-se com a presença de metástases à distância, com exceção das metástases peritoneais.²⁰

Além dos aspectos histológicos e de estadiamento, há fatores de risco, de proteção e controversos relacionados ao aumento ou diminuição da probabilidade de desenvolver neoplasia ovariana. Entre os fatores de risco, tem-se: idade avançada, anovulações causadas por distúrbios menstruais, endometriose, histórico familiar de câncer de ovário, mutações em *BRCA*, síndrome de Lynch e menor status socioeconômico.⁵

Já em relação aos fatores de proteção, há paridade, idade mais avançada no primeiro parto, uso de métodos contraceptivos e lactação. Por fim, os fatores controversos, os quais não possuem um consenso em relação aos seus efeitos, são: idade de menarca e menopausa, características da gravidez, doença pélvica inflamatória, terapia de reposição hormonal, tratamentos para infertilidade, dieta e nutrição, obesidade e atividade física e álcool, cafeína e cigarro.⁵

Após explicação detalhada a respeito do câncer de ovário para a paciente, torna-se relevante dialogar sobre como é feito o seu diagnóstico, que pode ser obtido a partir de achados em exames físicos, laboratoriais e complementares, e que a determinação do estadiamento é feita somente a partir da biópsia.²¹

Vale ressaltar que a avaliação dos sinais e sintomas relatados pela paciente é de extrema importância, visto que seu aparecimento ocorre, majoritariamente, em estados mais avançados da doença. No câncer de ovário, pode-se observar ascite, massa e/ou dor abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e de peso e mudanças nos hábitos intestinais e/ou urinários.¹³

Sob esse viés, o exame físico deve dar ênfase ao exame de abdome, sobretudo para a verificação de ascite e de massas abdominais ou pélvicas palpáveis. A anamnese, por sua vez, deve ser bem conduzida e com perguntas direcionadas à suspeita de câncer de ovário, como a busca por histórico familiar positivo para câncer, história ginecológica pregressa e se houve mudança nos hábitos gastrointestinais e urinários da paciente.²¹

Outrossim, os exames laboratoriais também possuem importância para o diagnóstico, a exemplo da avaliação dos níveis de CA-125, um biomarcador tumoral ovariano que, apesar de não confirmar a suspeita, pode indicar presença de malignidade quando em níveis elevados. Há, ainda, a necessidade de complementação com a ultrassonografia transvaginal (USTV), que diferencia massas anexiais malignas de benignas, associada ao estudo dopplerfluxométrico (US Doppler).²¹

Ao exame físico da paciente R.S, observou-se abdome distendido com presença de uma massa pélvica de 8 centímetros, de consistência endurecida e móvel, em fossa ilíaca direita — achado semiológico relevante. Além disso, ela apresenta aumento progressivo do volume abdominal e perda de peso há cerca de 6 meses,

acompanhado de sensação de plenitude, fadiga e episódios ocasionais de dor difusa.²¹ Na anamnese, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 49 anos, com confirmação de mutação germinativa em *BARD1*, e a mãe que faleceu devido a câncer de mama (figura 1) — critério de histórico familiar positivo.²¹

Com base nos sintomas e fatores de risco associados, foi encontrado um risco elevado — de 64,57% — de a paciente apresentar, de fato, um câncer de ovário atual, conforme demonstrado no Quadro 1. Outrossim, a análise dos dados fornecidos nas plataformas digitais revelou que há 93,3% de chances de um paciente com a mesma história clínica apresentar um câncer atual, comparado com indivíduos do meso sexo e idade e que não possuem o histórico equivalente (Quadro 2).¹⁷

Na análise dos exames laboratoriais e complementares, os marcadores séricos CA-125 estavam elevados e a ultrassonografia transvaginal evidenciou massa anexial complexa unilateral direita com septações espessas e vascularização aumentada ao Doppler, o que corrobora para a hipótese diagnóstica. Para avaliar a extensão da doença, outros exames de imagem também podem ser solicitados, como a tomografia abdominal computadorizada (TC) e, em especial, a ressonância magnética nuclear (RNM).²¹

A confirmação da suspeita e o estadiamento do câncer de ovário é feito somente cirurgicamente, com o envio do material para estudo cito- ou histopatológico. Em caso de diagnóstico confirmado com história familiar relevante, deve-se discutir a necessidade da realização de testes genéticos para a detecção de possíveis mutações que podem estar relacionadas ao câncer de ovário, pois essa informação é útil para avaliar a hereditariedade, a predisposição a outros tipos de tumor e a conduta que deve ser tomada pelo médico.²¹

Os testes genéticos para rastreamento do câncer são ofertados conforme o perfil clínico de cada paciente, definindo aqueles que possuem maior prioridade para sua realização e aqueles para os quais não há recomendação formal. Assim, as diretrizes para rastreamento genético seguem a estratificação de risco do paciente: indivíduos com risco baixo ou moderado não apresentam indicação direta para o sequenciamento genético, enquanto aqueles classificados como de alto risco são aconselhados a realizá-lo. A definição do grau de risco baseia-se em critérios relevantes para o desenvolvimento direto ou indireto do câncer.²²

A avaliação do histórico familiar e a construção do pedigree constituem o principal critério na indicação do teste genético. Nessa etapa, são analisados o histórico médico do paciente e de seus familiares, abrangendo informações de, no mínimo, três gerações, com o objetivo de identificar a presença de síndromes genéticas na família, bem como a gravidade das manifestações. A ocorrência de câncer em familiares de primeiro grau é um importante indicativo para a realização do sequenciamento genético.²²

No caso em questão, a mãe da paciente possui diagnóstico de câncer de mama e irmã acometida por câncer de ovário. Essas informações configuram fortes critérios para a indicação do sequenciamento genético, uma vez que a adequada investigação do histórico familiar pode revelar a presença de síndromes, como a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários, causada principalmente por mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, e a Síndrome de Lynch.²²

Segundo estudos de coorte prospectivos, a incidência cumulativa de câncer de mama até os 80 anos atinge 77% em portadoras de mutações no *BRCA1* e 69% no *BRCA2*. Além disso, tais genes também estão implicados no desenvolvimento de câncer de ovário, com risco acumulado de 44% para *BRCA1* e 17% para *BRCA2*, até os 80 anos de idade.²³

Já a síndrome de Lynch é decorrente de mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, estando associada ao aumento do risco para diversos tipos de câncer, incluindo câncer colorretal, endometrial, ovariano, urotelial, além de outros cânceres gastrointestinais primários. Dentre esses, o câncer de endométrio é o segundo mais prevalente, com significativo potencial de malignidade nos casos relacionados à síndrome.²⁴

Adicionalmente, destaca-se que a irmã da paciente possui confirmação de mutação no gene *BARD1*. Embora o *BARD1* tenha relação menos expressiva dentro dos casos de câncer de mama e existam poucos relatos consistentes na literatura correlacionando-o ao câncer de ovário, sua identificação justifica o acompanhamento clínico. As recomendações de rastreamento associadas a esse gene incluem a realização de mamografias anuais a partir dos 40 anos, com foco principal no rastreamento do câncer de mama.¹¹

Descoberto em 1996, o domínio RING associado ao *BRCA1* (*BARD1*) é um gene que codifica uma proteína que interage *in vivo* com a proteína codificada pelo gene *BRCA1*, contribuindo para a sua estabilidade e a regulação de suas funções. Nesse sentido, variantes de *BARD1* podem afetar vários processos, como o reparo de DNA, a transcrição e a regulação do ciclo celular, aumentando a suscetibilidade de desenvolvimento de cânceres, como o de mama e o de ovário. Apesar do conhecimento de sua interação com *BRCA1*, somente em 2016 foram obtidos resultados estatísticos que associavam mutações de *BARD1* ao câncer de ovário, sendo de risco baixo a moderado.^{7, 8, 10}

Conforme demonstrado no Quadro 3, a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama associado à mutação no gene *BARD1* aumenta progressivamente após a sexta década de vida, mantendo uma relação de 2:1 em comparação com indivíduos sem a mutação. No que se refere ao câncer de ovário (Quadro 4), observa-se um aumento na incidência com o avanço da idade; entretanto, as taxas são

significativamente inferiores às do câncer de mama, sugerindo uma baixa associação entre a mutação no gene *BARD1* e o desenvolvimento de neoplasias ovarianas. Isso também pode ser observado na forma de gráfico a partir das figuras 2, 3 e 4.¹⁸

Estudos sobre mutações em *BARD1* ainda não possuem dados suficientes para o estabelecimento de uma conduta específica para o câncer de ovário em diretrizes como o NCCN (National Comprehensive Cancer Network), mas variantes patogênicas em *BRCA1* e em *BRCA2* possuem um padrão já estabelecido de conduta pela alta penetrância e associação com o desenvolvimento desse tipo de câncer. Caso a paciente R.S possua o diagnóstico de câncer de ovário confirmado após realização de biópsia, exames complementares, como tomografia computadorizada (TC) do abdome e pelve ou ressonância magnética (RM), são essenciais para reavaliar com segurança a extensão da doença e possíveis metástases.²²

Sob esse aspecto, o tratamento padrão envolve cirurgia exploratória e citorrredutora, incluindo salpingo-ooforectomia, seguida, se necessário, de quimioterapia adjuvante. A quimioterapia adjuvante padrão geralmente combina carboplatina e paclitaxel, mas, em pacientes com mutações em *BRCA* — que comprometem o reparo de DNA por recombinação homóloga —, a terapia-alvo com inibidores de PARP (enzimas essenciais para o reparo de quebras de fita simples) torna-se uma opção estratégica, como olaparib, é uma opção importante, especialmente em casos avançados.²²

Considera-se ainda, para mulheres com alto risco, especialmente aquelas com mutações genéticas como *BRCA1/2* e possivelmente *BARD1*, a remoção profilática do ovário contralateral e das tubas uterinas. Após o tratamento, cabe o monitoramento dos níveis de CA-125 e consultas regulares com oncologia ginecológica para avaliar a resposta e detectar possíveis recidivas.²²

Além disso, sendo confirmada a mutação genética em *BARD1*, é indicado encaminhamento para aconselhamento genético para discutir suas opções — incluindo a vigilância intensificada e as implicações do diagnóstico para seus familiares — e triagem, uma vez há evidências de associação da mutação deste gene com o desenvolvimento de câncer de mama, configurando risco absoluto de 17% a 30%.²²

Em relação ao risco de desenvolvimento de câncer de mama, considera-se que o manejo adequado seria a abordagem com mamografia anual e consideração de ressonância magnética da mama com e sem contraste a partir dos 40 anos de idade — fato que condiz com a idade da paciente (54 anos). Essa forma de acompanhamento se justifica, ainda, com o histórico familiar de câncer de mama apresentado no caso.²²

CONCLUSÃO

No contexto da abordagem multidisciplinar e individualizada no manejo de mulheres com suspeita ou diagnóstico de câncer de ovário, especialmente aquelas com histórico familiar relevante e possíveis mutações genéticas, o aconselhamento genético desempenha um papel importante não apenas para a paciente, mas também para seus familiares, ao identificar riscos hereditários e orientar estratégias de prevenção e tratamento. A comunicação clara e empática, aliada ao esclarecimento sobre a doença, seus subtipos, estadiamento e opções terapêuticas, é essencial para o enfrentamento da condição.

No caso da paciente R.S., a presença de histórico familiar de câncer de ovário e mama, aliada aos achados clínicos e exames complementares, reforça a necessidade de investigação genética, incluindo mutações em genes como *BARD1*. A confirmação de mutações pode direcionar condutas terapêuticas personalizadas, como cirurgias profiláticas ou terapias-alvo, além de orientar o rastreamento precoce de outros cânceres associados.

Nesse cenário, o uso de ferramentas digitais durante o aconselhamento genético surge como um recurso valioso para aprimorar a avaliação e o acompanhamento de pacientes com síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Plataformas digitais podem facilitar a coleta e análise de dados familiares, a construção de pedigrees detalhados e a identificação de padrões hereditários, agilizando a tomada de decisões clínicas. Além disso, elas permitem o acesso a bancos de dados genéticos atualizados, auxiliando na interpretação de variantes genéticas e na personalização do manejo.

Portanto, o manejo adequado do câncer de ovário requer não apenas o tratamento da doença em si, mas também a consideração de aspectos genéticos, emocionais e familiares, garantindo uma abordagem completa que promova o melhor desfecho possível para a paciente e para seus familiares. A integração entre oncologia, genética, apoio psicológico e o uso estratégico de ferramentas digitais é fundamental para enfrentar essa condição complexa e multifatorial.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação à Universidade Federal do Espírito Santo - UFES.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2013 Apr [cited 2025 Mar 3];49(6):1374–403. Available from: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Ferlay-J_EJC_2013-1.pdf.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2021 Feb 4;71(3):209–49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.
3. Perfil epidemiológico do câncer de ovário no Brasil: mini-revisão da literatura [Internet]. *Unievangelica.edu.br*. 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://revistas.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/4979/3424>.
4. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2025 Mar 3];9(4):47–7. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/17c5/6233f2de1692f4b542db46bfec48e8090084.pdf>.
5. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*. 2019 Apr; Volume 11(11):287–99.
6. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in Surgical Oncology*. 2000;19(1):3–10.
7. Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, Tonin PN. Literature Review of BARD1 as a Cancer Predisposing Gene with a Focus on Breast and Ovarian Cancers. *Genes* [Internet]. 2020 Jul 27;11(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464855/>.
8. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Mar 3];107(11). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/11/djv214/2457668>
9. Witus SR, Zhao W, Brzovic PS, Kleivit RE. BRCA1/BARD1 is a nucleosome reader and writer. *Trends in Biochemical Sciences* [Internet]. 2022 Jul [cited 2025 Mar 3];47(7):582–95. Available from: <https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004%2822%2900060-3>

10. Ratajska M, Antoszewska E, Piskorz A, Brozek I, Borg Å, Kusmirek H, et al. Cancer predisposing BARD1 mutations in breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Feb 23;131(1):89–97.
11. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon: IARC; 2020. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.
12. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. *The Medical Journal of Australia* [Internet]. 2024 Mar 18 [cited 2025 Mar 3];220(5):264–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38353066/>.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Suspected cancer: recognition and referral*. London: NICE; 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-pdf-1837268071621>.
14. Patni R. Screening for ovarian cancer: An update. *Journal of Mid-life Health*. 2019;10(1):3.
15. Aconselhamento genético em oncologia no Brasil [Internet]. *Revistas.usp.br*. 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568/150738>.
16. Invitae Family History Tool [Internet]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>.
17. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
18. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>.
19. Eny M, Bertollo, Castro R, Torreglosa M, Cintra R, Érika, et al. O processo de Aconselhamento Genético Genetic counseling process [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 11]. Available from: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf).
20. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Ovarian cancer staging*. 2014. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf.

21. Machado CC, Brandão CA, Da Rosa KM, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário: diagnóstico e tratamento. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 2.2025. 7 nov. 2024. Available from: <https://www.nccn.org>.
23. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA [Internet]. 2017;317(23):2402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/>.
24. Rubin SC, Blackwood MAnne, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: Relationship to family history and implications for genetic testing. American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 1998 Apr [cited 2025 Mar 11];178(4):670–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937898704764>.



CAPÍTULO 6

AVALIAÇÃO DO RISCO DE CÂNCER DE PÂNCREAS EM PACIENTE COM HISTÓRICO FAMILIAR DE MUTAÇÃO NO *BRCA1*

Clara Contente Padilha

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

Rhaissa dos Reis Vieira

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

Jackeline Corsino Gonçalves

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

Antonio Victor Rodrigues da Silva

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer pancreático tem alta mortalidade devido ao diagnóstico tardio. Fatores de risco incluem tabagismo, diabetes e mutações como *BRCA1*. O rastreamento genético permite diagnóstico precoce e terapias personalizadas, como inibidores de *PARP*, melhorando o prognóstico. **RELATO DE CASO:** R.L., 56 anos, apresentou dor epigástrica, náuseas, fadiga e perda de peso. Desenvolveu icterícia e prurido, com histórico familiar de *BRCA1*. Exames indicaram icterícia, CA 19-9 elevado e alterações hepáticas. **RESULTADOS:** Ferramentas digitais apontaram risco aumentado: QCaner 5%, ASK2ME 5,35%, e Invitae destacou o histórico familiar, reforçando a importância do rastreamento genético. **DISCUSSÃO:** O adenocarcinoma ductal pancreático é agressivo e letal. O diagnóstico envolve exames de imagem e biópsia, e o tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e terapias-alvo. **CONCLUSÃO:** O caso de R.L. destaca a relevância do rastreamento genético, permitindo diagnóstico precoce, terapias direcionadas e estratégias preventivas para melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1.; *BRCA1* 2.; Mutação Genética 3.; Neoplasias Pancreáticas 4.

ASSESSMENT OF PANCREATIC CANCER RISK IN PATIENTS WITH A FAMILY HISTORY OF *BRCA1* MUTATION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Pancreatic cancer has a high mortality rate due to late diagnosis. Risk factors include smoking, diabetes, and mutations such as *BRCA1*. Genetic screening allows early diagnosis and personalized therapies, such as *PARP* inhibitors, improving prognosis. **CASE REPORT:** R.L., 56 years old, presented with epigastric pain, nausea, fatigue, and weight loss. He developed jaundice and pruritus, with a family history of *BRCA1*. Tests indicated jaundice, elevated CA 19-9, and liver alterations. **RESULTS:** Digital tools indicated an increased risk: QCaner 5%, ASK2ME 5.35%, and Invitae highlighted family history, reinforcing the importance of genetic screening. **DISCUSSION:** Pancreatic ductal adenocarcinoma is aggressive and lethal. Diagnosis involves imaging tests and biopsy, and treatment includes surgery, chemotherapy, and targeted therapies. **CONCLUSION:** The case of R.L. highlights the relevance of genetic screening, allowing early diagnosis, targeted therapies and preventive strategies for better prognosis.

Keywords: Genetic counseling 1.; *BRCA1* 2.; Genetic mutation 3.; Pancreatic neoplasms 4.

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer pancreático tem aumentado nas últimas décadas, tornando-se a 12ª neoplasia mais comum e a 7ª principal causa de morte por câncer no mundo. Sua elevada taxa de mortalidade deve-se ao seu diagnóstico tardio, com cerca de 90% dos casos identificados em estágios avançados, quando já ocorreram metástases. Além disso, o câncer pancreático apresenta elevada resistência à quimioterapia, dificultando o tratamento e contribuindo para o aumento da sua ocorrência. Diante desse cenário, torna-se essencial compreender quais elementos corroboram para o desenvolvimento deste carcinoma.^{1,2}

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer pancreático, o tabagismo é amplamente reconhecido pelos seus efeitos negativos, aumentando em 74% o risco para os indivíduos fumantes em relação aos não fumantes. Outros elementos que podem contribuir no aumento do risco desse câncer incluem diabetes mellitus, obesidade, etilismo, e, naturalmente, fatores genéticos hereditários. Das alterações genéticas passíveis de resultar na manifestação dessa neoplasia, tem-se as mutações no gene *BRCA1*, com indivíduos afetados apresentando um risco de até quatro vezes maior de desenvolverem tumores pancreáticos em relação a indivíduos não mutados. Sob tal perspectiva, a prevenção baseia-se na adoção de hábitos saudáveis e pelo rastreio daqueles com predisposição genética, permitindo um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, reduzindo a mortalidade.³

O gene *BRCA1* desempenha funções essenciais, como controle do ciclo celular, ubiquitinação, regulação da expressão gênica e remodelação da cromatina. Quando mutado, resulta em múltiplos defeitos celulares, impactando diretamente na progressão tumoral. Devido ao seu impacto significativo, mutações no gene *BRCA1* estão associadas à predisposição ao desenvolvimento de diversas síndromes neoplásicas hereditárias, sendo a principal delas a síndrome hereditária do câncer de mama e ovário (HBOC). Indivíduos portadores de mutações nesse gene apresentam um risco estimado entre 57% e 87% para câncer de mama até os 70 anos de idade, e entre 40% e 63% para câncer de ovário na mesma faixa etária¹. Além da HBOC, mutações em *BRCA1* também têm sido associadas, embora em menor grau, ao aumento do risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, melanoma, e câncer de pâncreas.²

Pacientes com esta particularidade genética apresentam maior sensibilidade à quimioterapia de platina e a inibidores de PARP, um importante aliado no tratamento desses indivíduos. No caso de adenocarcinoma pancreático metastático, o uso de Olaparib é indicado, contudo, mesmo sob tratamentos, a taxa de sobrevida global em cinco anos permanece baixa, em torno de 10,8%. Assim, a personalização do tratamento, com base nas alterações genéticas, é fundamental para melhorar o prognóstico.⁴

Portanto, a investigação de alterações no gene *BRCA1* possuem função indispensável para a distinção de indivíduos com maior risco de desenvolverem câncer pancreático, contribuindo na prevenção e diagnóstico. Além disso, compreender melhor as alterações biológicas causadas por essa mutação podem levar a abordagens terapêuticas cada vez mais eficazes, aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes.⁴

RELATO DE CASO

R.L., homem branco de 56 anos, medindo 1,80 m e pesando 82 kg. Relata dor abdominal persistente no epigástrio há cerca de três meses, associada a náuseas intermitentes, perda de peso não intencional de 7 kg no período e sensação de fadiga constante. Nas últimas duas semanas, notou coloração amarelada da pele e dos olhos, além de prurido generalizado, sintomas que o motivaram a buscar atendimento médico. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de ovário em sua filha aos 38 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA1* durante a investigação genética. Seu pai, atualmente com 79 anos, possui histórico de hipertireoidismo e dislipidemia. Sua mãe, atualmente com 81 anos, não apresenta comorbidades conhecidas. O paciente nega tabagismo e etilismo, adota uma dieta equilibrada e pratica atividades físicas leves regularmente. O exame físico evidenciou icterícia, discreto aumento da sensibilidade ao palpar o epigástrio e sinal de Courvoisier positivo (vesícula palpável e indolor). Não foram detectadas adenomegalias palpáveis ou sinais clínicos de metástases à distância. Exames laboratoriais revelaram elevação significativa da bilirrubina total (predominantemente direta), níveis elevados de CA 19-9 e enzimas hepáticas alteradas.

RESULTADOS

Para ampliar a análise do caso clínico em estudo, foram empregadas ferramentas digitais, mencionadas a seguir, para calcular os parâmetros de risco associados ao desenvolvimento de câncer de pâncreas em decorrência do histórico de *BRCA-1* positivo.

1. Ferramenta Qcancer (ClinRisk)

O *Qcancer* avalia a probabilidade de um paciente já apresentar um câncer ainda não diagnosticado, considerando múltiplos fatores, como seus riscos específicos e sintomas atuais. No caso analisado, a ferramenta levou em conta os seguintes dados do paciente: idade, hábitos de vida (ausência de tabagismo e consumo de álcool), dor abdominal e perda de peso involuntária.⁵

Com base nesses dados, a ferramenta *QCancer* foi utilizada para estimar o risco de desenvolvimento de câncer, identificando os tipos de neoplasias malignas associadas (Figura 1). O cálculo indicou que a probabilidade da paciente desenvolver qualquer tipo de câncer não especificado é de 14,43%. Isso significa que, em um grupo de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco, aproximadamente 14 podem ter câncer, enquanto 86 provavelmente não. Para comparação, a pontuação estimada para uma pessoa da mesma idade e sexo, sem sintomas ou histórico familiar, é de 0,85%. O risco relativo calculado foi de 17. Além disso, os riscos específicos para câncer pancreático e gastroesofágico foram estimados em 5% e 4,09%, respectivamente (Figura 1). Foram também realizados cálculos para avaliar a probabilidade de outros tipos de neoplasias malignas, conforme detalhado a seguir.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		85.57%
Any cancer		14.43%
	pancreatic	5%
	gastro-oesophageal	4.09%
	other	1.7%
	colorectal	1.34%
	blood	1.1%
	prostate	0.58%
	lung	0.44%
	renal tract	0.16%
	testicular	0.01%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 14,43% de ter qualquer tipo de câncer, sendo 5% para câncer pancreático, 4,09% gastroesofágico 1,7% para outros e 1,34 % para câncer colorretal. Fonte: *QCancer*⁵

2. Ferramenta “ASK2ME”

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de ocorrência de câncer em um indivíduo com base em sua idade atual e nas mutações genéticas identificadas. Em seguida, analisa os riscos potenciais de desenvolvimento de câncer de pâncreas no paciente, considerando especificamente a mutação no gene *BRCA1* detectada em sua filha.⁶

No caso analisado, o paciente tem 56 anos e sua filha possui uma mutação no *BRCA1*. O cálculo de risco apresentado abaixo (Figura 2) indica uma probabilidade de 5,35% para o desenvolvimento de câncer de pâncreas até os 85 anos. Observa-se uma diferença no risco de câncer pancreático em indivíduos com mutação no *BRCA1*, porém, essa variação não é altamente significativa (Figura 3).⁶

Risk Estimates as a Summary Graph

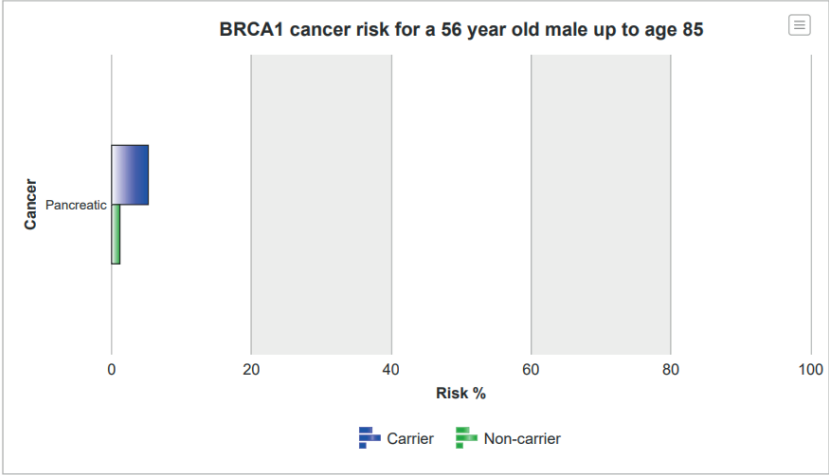


Figura 2. O gráfico em barra ilustra o maior risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas até os 85 anos entre mulheres de homens portadores de mutação no gene *BRCA1*, representadas pelas barras em azul, quando comparadas com homens de 56 anos que não apresentam a mutação, representadas pelas barras em verde. Fonte: ASK2ME.⁶

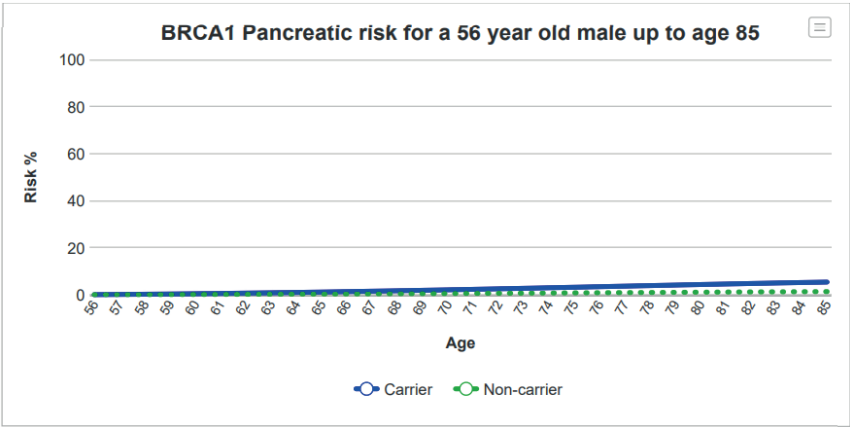
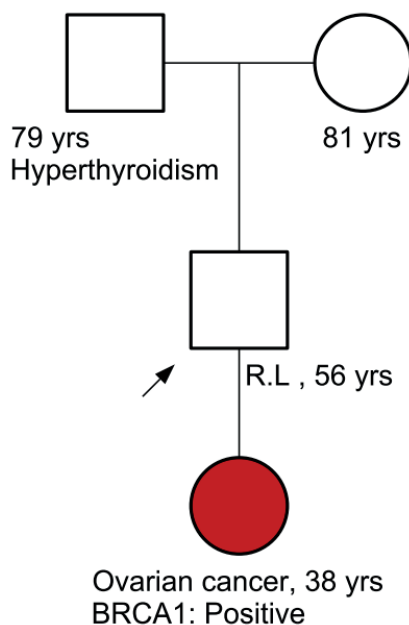


Figura 3. O gráfico destaca um risco elevado de desenvolvimento de câncer de pâncreas de homens de 25 até 85 anos entre portadores de mutação no gene *BRCA1*, representadas pela linha azul contínua, e como esse risco aumenta com a idade, quando comparadas com homens que não apresentam mutação no gene *BRCA1*. Fonte: ASK2ME.⁶

3. Ferramenta “INVITAE”

A ferramenta *Invitae Family History* permite criar, modificar, compartilhar e registrar heredogramas de pacientes. Com uma interface intuitiva e personalizável (Figura 4), é possível construir heredogramas familiares complexos, proporcionando uma visualização clara das relações familiares e do histórico de saúde. Isso facilita a identificação de padrões genéticos e fatores de risco hereditários, auxiliando os profissionais de saúde na tomada de decisões e no aconselhamento genético personalizado.⁷

Neste caso clínico, foram inseridas as informações do paciente, seus pais e sua filha (Figura 4). O paciente (R.L.), de 56 anos, apresentava suspeita de câncer de pâncreas. Seu pai tem diagnóstico de dislipidemia e hipertireoidismo, enquanto sua mãe não possui comorbidades conhecidas. Já sua filha foi diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos, com detecção germinativa da mutação *BRCA1*.⁷



LEGEND

■ Ovarian cancer

Figura 4. Heredograma de RL. Nota-se pai com hipertireoidismo e dislipidemia, mãe sem comorbidades e filha com câncer de ovário aos 38 anos, testada com *BRCA-1* positivo. Fonte: INVITAE⁷

DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas é uma neoplasia maligna agressiva, sendo o adenocarcinoma ductal pancreático o subtipo mais frequente, responsável por aproximadamente 90% dos casos. Trata-se de uma doença associada à alta mortalidade, em grande parte devido ao diagnóstico frequentemente tardio e ao desafio de implementação das terapias disponíveis para tratamento. Sua origem está relacionada a alterações genéticas e moleculares em células epiteliais ductais do pâncreas, que resultam em proliferação celular descontrolada, invasão local e metástase precoce.^{8,9}

Os quadros dessa doença costumam se desenvolver de forma silenciosa, com sintomas iniciais inespecíficos que dificultam sua detecção precoce. Com o desenvolvimento do tumor, é comum a invasão de estruturas próximas, como ductos biliares, duodeno e estômago, além da disseminação para fígado e outras regiões do corpo, o que leva aos principais sinais e sintomas, associados a essa manifestação, como podem ser vistos no paciente do caso em questão: icterícia, decorrente da obstrução do ducto colédoco por tumores na cabeça do pâncreas; perda de peso não intencional, relacionada a uma má absorção decorrente de disfunção exócrina do órgão e a uma obstrução do duodeno nos casos em que há compressão dessa estrutura; dor abdominal em epigástrio, podendo haver irradiação para o dorso; náuseas e vômitos; fadiga, como também desnutrição e sarcopenia, nos casos mais avançados, ambos associados à deterioração do estado geral. Além disso, manifestações psicossociais, como depressão e ansiedade, também podem estar presentes ao longo do desenvolvimento da doença.^{8,9}

É importante destacar também que o desenvolvimento dessa doença está associado a uma série de fatores de riscos comportamentais e genéticos. Entre eles, o tabagismo é o mais fortemente associado ao aumento da incidência da doença, havendo diminuição do risco com a interrupção do hábito. O excesso de peso corporal, o sedentarismo e a obesidade, especialmente associados à presença de gordura abdominal central, também são considerados fatores de risco relevantes, uma vez que estão relacionados a um estado inflamatório crônico e a alterações metabólicas que favorecem o surgimento dos tumores de pâncreas. A alimentação também é outro fator importante que exerce influência sobre o risco da doença. Dietas ricas em gorduras de origem animal e pobres em fibras, frutas e vegetais podem favorecer o desenvolvimento dessa condição. A ingestão excessiva de álcool, embora não diretamente relacionado ao câncer pancreático, é um fator considerável, uma vez que está associado ao desenvolvimento de pancreatite crônica, que aumenta o risco do surgimento da doença. Há também uma associação entre diabetes mellitus de início recente e câncer de pâncreas, já que em alguns pacientes, a manifestação de diabetes sem causa aparente pode ser um indicador de neoplasia pancreática, especialmente em indivíduos com outros fatores de risco.^{8,9}

Existem também fatores de risco relacionados ao histórico familiar de câncer de pâncreas, especialmente quando há muitos casos em parentes de primeiro grau, o que pode indicar uma predisposição hereditária.^{8,9}

Nesse contexto de relações de hereditariedade, os aspectos genéticos se destacam e devem ser analisados. Sob esse ponto de vista, entre as mutações germinativas associadas encontram-se os genes *BRCA1* e *BRCA2*, sendo que homens portadores de mutação patogênica no gene *BRCA1* apresentam um risco significativamente maior de desenvolver câncer de pâncreas ao longo da vida, o que se assemelha ao caso do paciente. Além dos genes *BRCA*, outras mutações estão associadas a um risco elevado para o desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático, dentre as quais os principais genes relacionados são: *PALB2*, *ATM*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *KRAS*, *TP53* e *SMAD4*. Além dessas mutações conhecidas, a interação do gene *BRCA1* com outras proteínas envolvidas no reparo do DNA, como *BARD1*, *CHEK2* e *RAD50*, pode desempenhar um papel adicional na predisposição ao câncer pancreático.^{8,10}

No caso em questão, a filha do paciente teve diagnóstico de câncer de ovário aos 38 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA1* durante a investigação genética. Assim, é essencial que seja feita a realização de aconselhamento genético, na tentativa de se encontrar uma relação do caso de R.L. com uma possível mutação genética de determinada síndrome familiar, como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, sendo feita uma avaliação de risco adequada para neoplasias associadas e adoção de estratégias de rastreamento apropriadas para o paciente e seus familiares.⁸

Tal investigação genética tem se consolidado como um componente essencial na abordagem diagnóstica, terapêutica e preventiva do câncer de pâncreas, especialmente em pacientes com histórico familiar. Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda-se que todos os pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas sejam submetidos a testes genéticos para identificação de mutações germinativas, independentemente da idade ou da história familiar, o que seria uma via de avaliação a ser considerada para R.L.. Pacientes portadores de mutações germinativas específicas, como em *BRCA1/BRCA2* ou *PALB2*, além de apresentarem risco elevado para câncer de pâncreas, também possuem risco aumentado para outros tumores, como de mama, ovário, próstata, colorretal, pulmão, gastroesofágico, entre outros, como seria o caso do paciente analisado, considerando também que ele possua alguma síndrome familiar, de acordo com dados da ferramenta ASK2ME, compondo um quadro de susceptibilidade multitumoral.^{8, 11, 12}

Desse modo, a testagem deve ser realizada por meio de painéis multigênicos abrangentes, incluindo genes clássicos associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como os citados anteriormente. Além do teste, essa sobreposição de riscos reforça ainda a necessidade de elaboração de um heredograma, para mapear a ocorrência de neoplasias em parentes de primeiro e segundo grau, identificando padrões de herança compatíveis com síndromes hereditárias.^{8, 11, 12}

Seguindo esse panorama, os familiares de R.L. (pai, mãe e filha) devem ser considerados para o aconselhamento e a testagem genética, especialmente por existir histórico familiar de outros tumores associados. Parentes de primeiro grau de pacientes com mutações hereditárias podem ter risco aumentado de desenvolver câncer de pâncreas e outras neoplasias, justificando a recomendação de estratégias de rastreamento personalizado, como rastreamento endoscópico com ecoendoscopia (EUS) e colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP).^{8, 11, 12}

Ainda nesse contexto, é necessário considerar que a adesão a esses testes é influenciada por múltiplos fatores que vão além do contexto clínico, que devem ser levados em consideração perante a avaliação de risco do paciente deste caso e de seus familiares, já que podem vir a impactar diretamente no acesso e na aceitabilidade desses exames. Dessa maneira, os pontos de vista psicológico e socioeconômico merecem atenção, uma vez que podem deflagrar barreiras que impeçam a realização de uma abordagem médica consistente, levando a um afastamento e a uma subnotificação de casos importantes no rastreamento familiar de síndromes e no manejo do câncer de pâncreas, que possui uma propedêutica mais delicada.⁸

Em complemento aos testes genéticos que devem ser feitos na tentativa de rastreamento e prevenção do câncer de pâncreas e a sua associação com determinada síndrome, exames laboratoriais, como a dosagem do marcador sérico CA 19-9, e de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) com contraste são os principais métodos para avaliação da doença (o PET-CT pode ser considerado para detectar metástases extrapancreáticas em pacientes de alto risco, mas não substitui a TC de alta qualidade), podendo ser utilizados como complemento no seguimento de alto risco. Para lesões detectadas durante o rastreamento ou em pacientes sintomáticos, a biópsia é o método essencial para confirmação do diagnóstico e definição da conduta terapêutica mais adequada, sendo essa, portanto, mais uma importante decisão a ser tomada referente ao caso presente nessa análise. A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica é o método preferencial, permitindo uma amostra precisa, com baixo risco de disseminação do tumor.^{8, 13}

Diante disso, o estadiamento do adenocarcinoma de pâncreas é baseado no sistema da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que considera o tamanho do tumor, o acometimento de linfonodos regionais e a presença de metástases à distância, sendo classificado em:^{8, 13}

- Tumor Ressecável: Tumor localizado, sem invasão vascular significativa, passível de ressecção cirúrgica com intenção curativa.
- Tumor Borderline Ressecável: Envolve estruturas vasculares importantes (como veia mesentérica superior ou tronco celíaco), sendo passível de ressecção após resposta favorável à terapia neoadjuvante.
- Tumor Localmente Avançada: Tumor com invasão irreversível de estruturas vasculares essenciais, inviabilizando a ressecção curativa.
- Tumor Metastática: Presença de metástases em órgãos à distância, principalmente fígado, pulmões e peritônio, configurando doença incurável.

Dessa forma, o tratamento do câncer de pâncreas é multidisciplinar e depende diretamente do estágio da doença no momento do diagnóstico.^{8,13}

Para o tumor ressecável, a cirurgia é a única modalidade com potencial curativo, com a pancreatoduodenectomia sendo a técnica mais frequentemente empregada em tumores de cabeça de pâncreas. Em tumores de corpo e cauda, é indicada a pancreatectomia distal. A ressecção deve ser seguida de quimioterapia adjuvante, preferencialmente à base de Fluoropirimidinas ou Gemcitabina.^{8,13}

Nos casos de Tumor Borderline Ressecável, a ressecção cirúrgica imediata geralmente não é indicada. O tratamento inicial envolve quimioterapia neoadjuvante, frequentemente associada à radioterapia. A resposta ao tratamento é avaliada com exames de imagem e, nos casos de boa resposta, a cirurgia pode ser indicada para a abordagem direta do tumor.^{8,13}

Já para o Tumor Localmente Avançado, quando a ressecção cirúrgica não é possível devido à extensão do tumor, o tratamento é predominantemente sistêmico, baseado em medicamentos como Folfirinox ou Gemcitabina associado a Nab-paclitaxel. Em determinados casos, a radioterapia pode ser utilizada para controle local da doença.^{8,13}

Por fim, nos casos de Tumor metastático, a terapia sistêmica é a principal abordagem, com quimioterapia baseada em Folfirinox para pacientes com bom status funcional e Gemcitabina com Nab-paclitaxel para pacientes com status funcional intermediário, além de que pacientes com mutações germinativas em *BRCA* ou *PALB2* podem vir a fazer uso de terapia com inibidores de Poli ADP-ribose polimerase (PARP). A imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como o Pembrolizumabe, também demonstra-se como uma opção terapêutica eficaz, em casos de pacientes com instabilidade de microssatélites ou deficiência do reparo de DNA. Sabe-se, portanto, que, seja qual for a evolução do quadro de R.L., diferentes medidas podem ser tomadas em busca de um tratamento mais adequado e melhor qualidade de vida.^{8,13}

CONCLUSÃO

Em conclusão, o câncer pancreático representa um desafio multifacetado na prática clínica e na pesquisa em genética, especialmente devido à sua alta incidência, elevada mortalidade e resistência terapêutica. O cenário atual evidencia que a detecção tardia, aliada a fatores comportamentais (como tabagismo, obesidade e etilismo) e predisposições genéticas – com destaque para as mutações em genes como *BRCA1* – potencializa a agressividade dessa neoplasia.

No caso clínico de R.L., um homem de 56 anos com sintomas sugestivos (dor epigástrica, perda de peso, icterícia e sinal de Courvoisier) e um relevante histórico familiar – evidenciado pelo diagnóstico de câncer de ovário em sua filha com mutação germinativa em *BRCA1* – reforça a importância do rastreamento genético na prática clínica. O uso de ferramentas digitais, como Qcancer, ASK2ME e Invitae, permitiu uma análise detalhada do risco individual e familiar, indicando um risco elevado em comparação à média populacional, como 14% para câncer geral, contra 0,85% na população de mesma idade e sexo. Assim, ficou evidente a necessidade de uma abordagem personalizada e multidisciplinar.

A análise do caso de R.L. ilustra a complexidade da interação entre fatores ambientais e genéticos no desenvolvimento do câncer pancreático. Embora o paciente não tenha um diagnóstico confirmado de mutação germinativa em *BRCA1*, sua relação de primeiro grau com uma portadora e sua apresentação clínica reforçam a necessidade de testagem genética e seguimento oncológico rigoroso. A identificação precoce de mutações pode não apenas orientar sua conduta terapêutica, mas também permitir um aconselhamento genético mais abrangente para outros membros da família, possibilitando estratégias preventivas e de monitoramento contínuo.

A integração dos avanços em genética com o manejo clínico não apenas possibilita a identificação precoce de indivíduos com maior susceptibilidade, mas também abre caminho para terapias direcionadas, como o uso de inibidores de PARP, que demonstram eficácia em pacientes portadores de mutações em *BRCA1/BRCA2* ou *PALB2*. Dessa forma, o acompanhamento rigoroso, a construção de heredogramas e o aconselhamento genético se mostram essenciais para orientar estratégias preventivas e terapêuticas que possam, futuramente, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, a compreensão das bases genéticas e moleculares do câncer pancreático, aliada à implementação de estratégias de rastreamento e terapias personalizadas, configura uma perspectiva promissora para a redução da mortalidade e a otimização do manejo desta doença devastadora.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. HUANG, J. et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, v. 160, n. 3, p. 744–754, 1 fev. 2021.
2. REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)01320-X/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)01320-X/pdf)>.
3. KLEIN, A. P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 7, p. 493–502, 1 jul. 2021.
4. N MARCIANÒ et al. BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: From Discovery to Novel Treatment Paradigms. *BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: From Discovery to Novel Treatment Paradigms*, v. 14, n. 10, p. 2453–2453, 16 maio 2022.
5. Qcancer. Disponível em: <<https://www.qcancer.org/>>.
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM. Disponível em: <<https://ask2me.org/>>.
7. Login - Invitae Family History Tool. Disponível em: <<https://familyhistory.invitae.com/>>.
8. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN - evidence-based cancer guidelines, oncology drug compendium, oncology continuing medical education. Disponível em: <<https://www.nccn.org/>>.
9. HU, J.-X. et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 27, p. 4298–4321, 21 jul. 2021.
10. CICHNAS, J. et al. KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. *Cancers*, v. 9, n. 12, p. 42, 28 abr. 2017.
11. PILARSKI, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, v. 39, n. 39, p. 79–86, maio 2019.

12. SUSAN. Who Should Be Screened For Pancreatic Cancer. Disponível em: <<https://letswinpc.org/treatments/early-detection-treatments/screening-pancreatic-cancer/>>. Acesso em: 15 mar. 2025.

13. WONG, W. et al. BRCA Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. Cancer Management and Research, v. Volume 12, p. 2731–2742, abr. 2020.



CAPÍTULO 7

GENE *ATM* E SUSCETIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA: UM OLHAR CIENTÍFICO

Thaynara Alves Rodrigues

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

Amanda Schwanz Turra

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

Elisa Soares Fassarella

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

João Victor Heringer Rosa

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é comum entre as mulheres, e mutações no gene *ATM* estão associadas a um risco moderado para seu desenvolvimento. Esse gene desempenha um papel essencial no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular, e sua disfunção pode aumentar a predisposição a tumores. **RELATO DE CASO:** Paciente de 45 anos com nódulo mamário e histórico familiar relevante, incluindo uma irmã com câncer de mama associado à mutação no *ATM*. **RESULTADOS:** A análise genética e ferramentas de predição, como *QCancer* e *ASK2ME*, indicaram alta probabilidade de neoplasia, reforçando a importância do rastreamento precoce e de estratégias preventivas personalizadas. **DISCUSSÃO:** Exploração dos múltiplos fatores associados ao câncer de mama, incluindo principais mutações genéticas, sintomas, diagnóstico, condutas clínicas, opções de tratamento e abordagem psicossocial da doença. **CONCLUSÃO:** O aconselhamento genético, rastreamento precoce e manejo clínico multidisciplinar para indivíduos com predisposição hereditária a neoplasias são de grande relevância.

Palavras-Chave: Câncer de mama 1. Genética 2. Mutação *ATM* 3.

ATM GENE AND BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY: A SCIENTIFIC LOOK

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is common among women, and mutations in the *ATM* gene are associated with a moderate risk of its development. This gene plays an essential role in DNA repair and cell cycle regulation, and its dysfunction may increase the predisposition to tumors. **CASE REPORT:** A 45-year-old patient with a breast lump and a relevant family history, including a sister with breast cancer associated with the *ATM* mutation. **RESULTS:** Genetic analysis and prediction tools, such as *QCancer* and *ASK2ME*, indicated a high probability of neoplasia, reinforcing the importance of early screening and personalized preventive strategies. **DISCUSSION:** Exploration of the multiple factors associated with breast cancer, including main genetic mutations, symptoms, diagnosis, clinical conduct, treatment options and psychosocial approach to the disease. **CONCLUSION:** Genetic counseling, early screening and multidisciplinary clinical management for individuals with a hereditary predisposition to neoplasia are of great relevance.

Keywords: Breast cancer 1. Genetics 2. *ATM* mutation 3.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 685.000 mortes em 2020.¹ Trata-se de um conjunto heterogêneo de malignidades que afetam predominantemente as glândulas mamárias, com a maioria dos casos relatados em mulheres acima dos 50 anos de idade. Clinicamente, a doença pode se manifestar como um nódulo indolor na mama, embora a maioria das massas mamárias sejam benignas, incluindo fibroadenomas, cistos e alterações fibrocísticas. Outros sintomas do câncer de mama podem incluir descarga papilar (com ou sem sangue), dor mamária, alterações na forma ou tamanho da mama, inversão ou achatamento do mamilo, alterações na pele como vermelhidão, calor e aspecto de “casca de laranja” (em casos de câncer inflamatório), além de sinais sistêmicos como perda de peso inexplicada e fadiga persistente.²

Do ponto de vista histopatológico, os adenocarcinomas representam a principal forma da doença, sendo a maioria originada dos ductos mamários (85%) e uma parcela menor do epitélio lobular (15%).² O desenvolvimento do câncer de mama envolve uma desregulação de vias celulares responsáveis pela regularidade e apoptose, podendo resultar na progressão para formas invasivas e metastáticas. A classificação molecular do tumor, baseada na expressão de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e no fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), tem papel fundamental na determinação do prognóstico e das terapêuticas disponíveis.³

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do câncer de mama, podendo ser classificados como modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores de risco modificáveis, destacam-se a obesidade, o sedentarismo e a exposição a hormônios exógenos. Já os fatores não modificáveis incluem a predisposição genética, como mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*.² A detecção precoce da doença é essencial para o sucesso terapêutico, sendo as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) baseadas na realização de mamografias bianuais em mulheres entre 50 e 69 anos, além da conscientização sobre sinais e sintomas suspeitos.⁴

O diagnóstico definitivo do câncer de mama depende do exame histopatológico, realizado a partir de biópsia de uma amostra da suspeita. O tratamento da doença varia conforme o estágio do tumor, podendo incluir cirurgia, radioterapia, terapia hormonal e terapias-alvo.³ Quando diagnosticado precocemente, o câncer de mama apresenta um prognóstico favorável, com uma taxa de sobrevida de aproximadamente 80% no Brasil. No entanto, em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a doença torna-se incurável, reforçando a importância das estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce.⁴

Diversas mutações hereditárias em genes específicos podem elevar significativamente o risco de desenvolvimento de cânceres, incluindo o câncer de mama. Um exemplo notável é a mutação no gene *ATM* (ataxia-telangiectasia mutado), que está associada a um risco moderado de câncer de mama.^{5,6,7}

O gene *ATM* está localizado no cromossomo 11q23 e codifica uma proteína de 350 KDa envolvida no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular. Essa proteína desempenha papel fundamental na resposta a danos no DNA, ativando vias de sinalização que promovem a estabilidade genômica e a apoptose celular. A perda de função do *ATM* pode levar à desregulação desses processos, aumentando a predisposição a diversas patologias, incluindo o câncer de mama.⁵

As variantes patogênicas (VPs) herdadas no gene *ATM* conferem um risco moderado para o desenvolvimento de câncer de mama, com um aumento aproximado de duas a três vezes em relação à população geral.⁶ Estudos demonstram que mutações no *ATM* estão frequentemente associadas a tumores endócrino-positivos, de alto grau e com pior prognóstico. A perda de expressão do *ATM* correlaciona-se com maior incidência de metástases e menor sobrevida livre de doença e sobrevida global.⁷

A implicação clínica das mutações no *ATM* também se estende ao tratamento. Tumores com defeitos nesse gene podem ser sensíveis a quimioterápicos derivados de platina e inibidores de PARP, estratégia similar à adotada em portadores de mutações *BRCA1*.⁸ No entanto, tais mutações também podem conferir resistência a inibidores de CDK4/6 em tumores luminais positivos, impactando a resposta terapêutica.⁹ Ademais, a presença de mutações *ATM* pode aumentar o risco de câncer de mama contralateral após radioterapia, tornando necessária uma avaliação rigorosa dos riscos e benefícios dessa modalidade terapêutica.¹⁰

A estratificação de risco aprimorada pode otimizar as estratégias de triagem e prevenção para portadores de VPs no *ATM*, incluindo a consideração da mastectomia profilática em casos de alto risco. Ademais, a incorporação de escores de risco poligênico às ferramentas clínicas pode refinar a previsão de risco e guiar abordagens terapêuticas mais personalizadas. Assim, o estudo das mutações *ATM* representa um avanço na medicina de precisão, contribuindo para a melhoria do prognóstico e das opções terapêuticas em câncer de mama.⁵

RELATO DE CASO

Paciente F.G., mulher branca de 45 anos, com histórico de nódulo palpável na mama esquerda há oito meses, associado a dor moderada e secreção serossanguinolenta ocasional. Recentemente, houve aumento do nódulo e retração do mamilo, causando impacto emocional significativo. Sem antecedentes pessoais

de doenças mamárias ou cirurgias. Na história familiar, destaca-se a irmã com câncer de mama aos 52 anos, associada a mutação germinativa no gene *ATM*. O pai faleceu de câncer colorretal aos 72 anos, e a mãe, com osteoporose, está com 73 anos. A paciente não fuma, não consome álcool e mantém hábitos saudáveis. Exame físico revelou nódulo de 3 cm na região superolateral da mama esquerda, endurecido, com limites imprecisos e fixação à pele. Linfonodo axilar palpável de 1,5 cm foi identificado, sem sinais de metástases à distância. Mamografia demonstrou lesão espiculada com microcalcificações (BI-RADS 5).

RESULTADOS

Por intermédio das informações apresentadas no relato de caso, foram utilizadas ferramentas e *softwares* específicos a fim de estimar parâmetros relacionados ao risco de desenvolvimento de neoplasias. Os resultados obtidos consideram, sobretudo, o histórico familiar, os hábitos de vida do indivíduo em questão e suas predisposições genéticas. Nesse cenário, destaca-se a mutação no gene *ATM*, em razão da significativa influência do componente hereditário, evidenciado pela história familiar positiva do paciente.^{11,12,13}

Nesse sentido, tendo como base o histórico clínico e familiar apresentado no relato de caso, um heredograma (Figura 1) foi montado, por meio da plataforma *Invitae Family History Tool*, a fim de representar graficamente as características do *pedigree* da família da paciente F.G. Esse instrumento permite, por meio de símbolos padronizados, o delineamento dos padrões de herança e a visualização dos indivíduos em risco.¹¹ O heredograma, conseqüentemente, aprimora o escrutínio do grau de consanguinidade entre os indivíduos afetados, mostrando-se relevante para a identificação daqueles que necessitam de testes genéticos. Assim, torna-se possível averiguar indivíduos com maior suscetibilidade à manifestação do distúrbio genético, além de identificar portadores assintomáticos que possuem o potencial de transmissão hereditária da doença.¹²

Portanto, é evidente, uma história familiar positiva para câncer colorretal e câncer de mama, associado à mutação no gene *ATM*, destacando-se indivíduos como o pai da probanda (indivíduo I-1), falecido aos 72 devido a câncer colorretal, e a irmã de 52 anos (indivíduo II-2), a qual apresenta câncer de mama, testando positivo para mutação em *ATM*. Apesar do histórico familiar, a probanda (indivíduo II-1) ainda não foi diagnosticada, mas apresenta história clínica com sinais e sintomas condizentes à presença de câncer de mama, suspeita essa favorecida pelo fator genético da paciente.¹¹

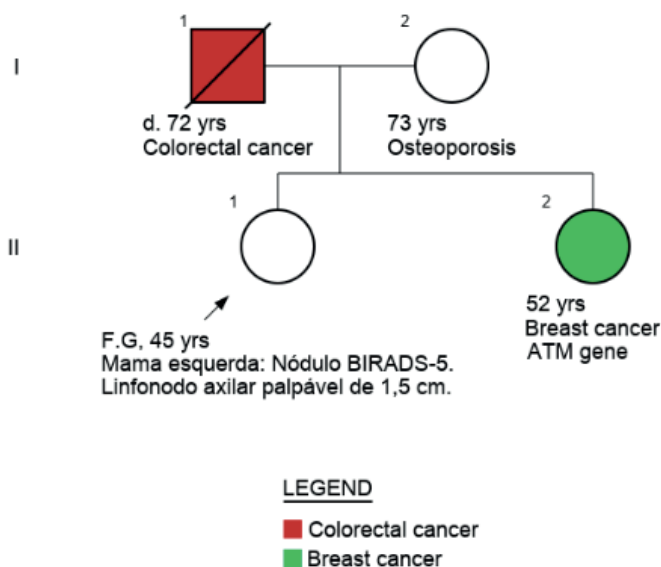


Figura 1: *Pedigree* da paciente F.G. Heredograma com os membros da família, com a presença de um histórico familiar positivo para câncer de mama com mutação do gene *ATM*, destacado em verde. O indivíduo I-1 (geração I), pai da probanda, foi diagnosticado com câncer colorretal aos 72 anos (falecido). Indivíduo I-2 (geração I), mãe da probanda, apresenta osteoporose. A paciente II-1 (probanda) ainda não foi diagnosticada, mas manifesta um nódulo palpável na mama esquerda com alta probabilidade de malignidade (BI-RADS 5). O indivíduo II-2 (geração II), irmã da probanda, apresentou câncer de mama e testou positivo para a mutação no gene *ATM* (a paciente não foi testada). *Legend* (Legenda); *Breast cancer* (câncer de mama); *Colorectal cancer* (câncer colorretal); *yrs*, years (anos). **Fonte:** *Invitae famliy tool*.¹¹

Em seguida, utilizou-se a ferramenta *Q Cancer*, um modelo estatístico amplamente empregado na estimativa do risco individual de um paciente apresentar uma neoplasia maligna ainda não diagnosticada. Esse sistema baseia-se na inserção de informações clínicas, incluindo sintomas, histórico familiar e características pessoais, permitindo uma avaliação personalizada do risco oncológico.¹³

Conforme o quadro abaixo (Figura 2), a estimativa de risco para F.G. desenvolver um câncer não diagnosticado foi de 70,94%. Em contraste, a probabilidade de a probanda não apresentar câncer foi de 29,06%, evidenciando um risco consideravelmente elevado. Além disso, a ferramenta fornece uma análise detalhada para tipos específicos de neoplasias, sendo particularmente relevante o alto risco estimado para câncer de mama, com 70,82%.¹³

Além disso, a plataforma *QCancer*, apresentou o risco estimado da probanda ter um câncer não diagnosticado, em comparação com uma mulher típica da mesma idade e sexo, mas sem os sintomas apresentados pela paciente. Os resultados obtidos indicaram que a paciente em questão tem uma pontuação de 70,94%, enquanto o risco esperado para uma pessoa da mesma idade e sexo é de apenas 0,38%, resultando em um risco relativo de 186,7 vezes maior do que o da população geral de apresentar uma neoplasia maligna.¹³

Cancer	Type	Risk
No cancer		29.06%
Any cancer		70.94%
	breast	70.82%
	other	0.06%
	blood	0.01%
	colorectal	0.01%
	ovarian	0.01%
	cervical	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	renal tract	0%
	uterine	0%

Figura 2: Quadro comparativo do risco, em porcentagem, da paciente F.G apresentar diferentes tipos de câncer não diagnosticados. O tipo de câncer também é especificado na figura, em ordem decrescente de maior risco dentro do valor estatístico calculado. Com base nos achados clínicos e sintomatológicos da paciente, estimou-se uma probabilidade de 70,94% para a presença de um câncer não diagnosticado, sendo o câncer de mama a neoplasia mais provável (70,82%). Legenda: *Cancer* (câncer); *Type* (Tipo); *Risk* (Risco); *No cancer* (Sem câncer); *Any cancer* (Algum câncer); *breast* (mama); *other* (outro); *blood* (sangue); *colorectal* (colorretal); *ovarian* (ovário); *cervical* (cervical); *gastro-oesophageal* (gastroesofágico); *lung* (pulmão); *pancreatic* (pancreático); *renal tract* (trato renal); *uterine* (útero). **Fonte:** Plataforma *Qcancer*.¹³

Em uma abordagem complementar, foi utilizada a plataforma *ASK2ME*, que tem por objetivo estimar o risco cumulativo de desenvolvimento de câncer ao longo da vida em indivíduos que possuem variantes genéticas associadas à predisposição hereditária ao câncer. A ferramenta apresenta projeções de risco desde a idade atual do paciente até os 85 anos, utilizando representações gráficas interativas e quadros que permitem a visualização e análise dos dados de diversas maneiras.¹⁴

Os dados de referência de risco para indivíduos não portadores, exibidos nos gráficos e quadros da ferramenta, são provenientes dos registros do programa SEER 18 (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), um banco de dados que calcula a probabilidade de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer por faixa etária e sexo, utilizando o *software* DevCan.¹⁴

Adicionalmente, para um conjunto específico de estudos, a plataforma disponibiliza intervalos de confiança (IC) de 95% para as estimativas de risco em indivíduos portadores de variantes genéticas associadas ao câncer hereditário. Isso garante maior precisão estatística e confiabilidade às projeções apresentadas, tornando a ferramenta um recurso valioso para a avaliação individualizada do risco oncológico. No tocante ao caso em questão, os resultados obtidos indicam uma associação entre as variantes patogênicas no gene *ATM* e maior risco de desenvolvimento de neoplasias em diversas localizações quando comparado a indivíduos que não carregam a mutação (Figura 4). Além disso, com o avanço da idade, observa-se um aumento progressivo desses riscos, intensificando a discrepância entre indivíduos portadores e não portadores da mutação (Figura 5).¹⁴

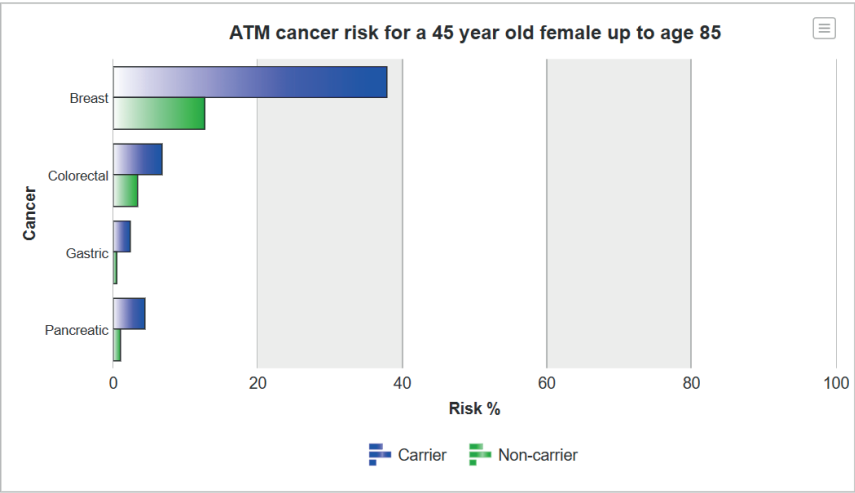


Figura 4: O gráfico apresenta uma comparação do risco de câncer associado ao gene *ATM*, para uma mulher de 45 anos de idade até os 85. A figura diferencia entre portadoras (*Carrier*, em azul) e não portadoras (*Non-carrier*, em verde) de mutação nesse gene. Os dados indicam que as portadoras do gene *ATM* possuem um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama, colorretal, gástrico e pancreático ao longo da vida, em comparação com as não-portadoras. O eixo vertical lista os diferentes tipos de câncer: mama (*Breast*), colorretal (*Colorectal*), gástrico (*Gastric*) e pancreático (*Pancreatic*), enquanto o eixo horizontal representa a porcentagem de risco. Observa-se que o risco é particularmente mais elevado para o câncer de mama em portadoras do gene *ATM*. **Fonte:** Ask2Me.¹⁴

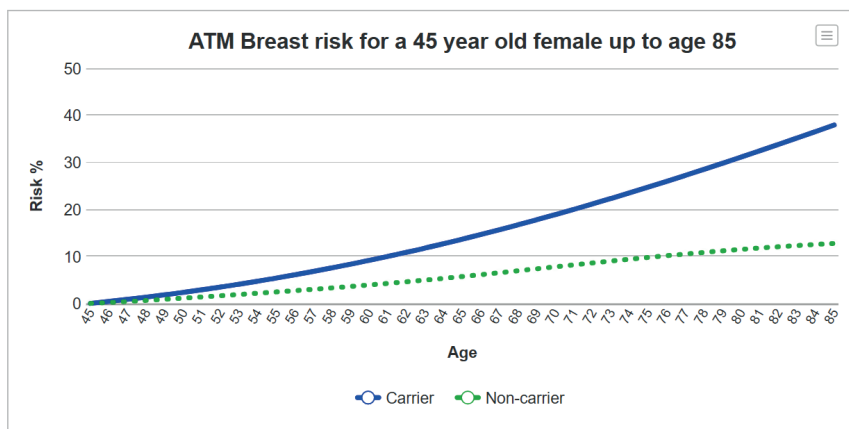


Figura 5: Risco de câncer de mama ATM para uma mulher de 45 anos de idade até os 85. O gráfico indica aumento do risco para câncer de mama para portadoras (*Carrier*) de mutação no gene *ATM* (em azul), atingindo quase 40% aos 85 anos. Esse risco é comparado com o risco significativamente menor de câncer de mama em mulheres não portadoras (*Non-carrier*) da mutação (em verde), que atinge aproximadamente 15% aos 85 anos, permanecendo abaixo de 10% até os 75 anos. O eixo vertical indica o risco (*Risk*) em porcentagem. O eixo horizontal indica a idade (*Age*). Fonte: Ask2Me.¹⁴

DISCUSSÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres e representa a principal causa de mortalidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022, em países com um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) muito alto, 1 em cada 12 mulheres será diagnosticada com câncer de mama ao longo da vida. Em contraste, em países com baixo IDH, essa proporção é de 1 em cada 27 mulheres.¹⁵

As manifestações clínicas variam conforme o tipo de mutação genética, e a doença pode evoluir de forma silenciosa. Em alguns casos, surgem sinais como nódulo indolor na mama, alterações no tamanho ou forma do seio, vermelhidão, mudanças na aréola e secreção anormal pelo mamilo. Por isso, um diagnóstico preciso, baseado na mutação específica, é fundamental para a escolha do tratamento mais adequado e o acompanhamento eficaz dos pacientes.¹⁵

Diante disso, devido ao caráter discreto do desenvolvimento do câncer de mama, que tem como origem as células da mama e pode se estender para tecidos subjacentes, é necessário realizar exames regulares de triagem para identificar a doença em seus estágios mais precoces e tratáveis. A mamografia de triagem, é um exame preventivo realizado anualmente, sendo um dos principais métodos

utilizados para detectar possíveis anormalidades antes do surgimento de sintomas. De acordo com as orientações da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda-se que a mamografia se inicie por volta dos 40 anos para mulheres com risco médio de desenvolver câncer, e antes dos 30 anos para mulheres com risco aumentado. Consideram-se de risco aumentado aquelas com histórico familiar significativo de câncer de mama ou de ovário, portadoras de mutações genéticas como *BRCA1* ou *BRCA2*, histórico pessoal de câncer de mama, exposição à radiação torácica em idade jovem, ou presença de síndromes genéticas associadas ao aumento do risco, como a síndrome de Li-Fraumeni ou de Cowden. O rastreamento do câncer de mama deve ser feito regularmente, mesmo na ausência de sinais clínicos, pois permite um diagnóstico precoce, aumentando significativamente as chances de tratamento bem-sucedido.^{16,19}

No entanto, quando há sinais ou sintomas como um nódulo palpável na mama, alterações na pele da região, modificações no formato do mamilo ou secreção mamilar, é necessário realizar exames diagnósticos para investigar a presença de câncer de mama. O diagnóstico da doença envolve uma série de procedimentos, como a análise do histórico médico e o exame físico do paciente, a realização de uma mamografia bilateral diagnóstica, a revisão patológica de amostras de tecido mamário e a avaliação dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona (ER/PR) e do fator HER2. Além disso, pacientes com suspeita de câncer de mama hereditário podem ser encaminhados para aconselhamento genético e testes específicos.¹⁶

Os exames mais utilizados para investigar alterações mamárias são a mamografia e o ultrassom da mama. Enquanto a mamografia de triagem é um exame preventivo, a mamografia diagnóstica é mais detalhada e direcionada para casos em que há suspeita clínica da doença. Por outro lado, a ultrassonografia, é indicada especialmente para mulheres jovens (com menos de 30 anos que apresentam sintomas mamários) e aquelas com mamas densas, nas quais a mamografia pode ter sensibilidade reduzida. Esse exame permite avaliar a natureza do nódulo — se é sólido ou preenchido por líquido —, além de mostrar seu tamanho e localização, além disso, também pode ser utilizada para guiar procedimentos como biópsias. Para classificar os achados de mamografia e ultrassonografia, é utilizado o sistema *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), que é ordenado em categorias numeradas de 0 a 6. Essa classificação auxilia os médicos na interpretação dos resultados e na tomada de decisão sobre condutas futuras.^{18,19}

- I **BI-RADS 1:** resultado negativo, sem indícios de câncer.
- I **BI-RADS 2:** achado benigno (não cancerígeno)

- I **BI-RADS 3:** achado provavelmente benigno, sendo necessário acompanhamento periódico.
- I **BI-RADS 4:** anormalidade suspeita, exigindo consideração de biópsia.
- I **BI-RADS 5:** altamente sugestivo de câncer, com biópsia fortemente recomendada.
- I **BI-RADS 6:** câncer já confirmado por biópsia.

Embora qualquer pessoa possa desenvolver câncer de mama, algumas apresentam um risco aumentado devido a fatores específicos. Esse risco pode estar relacionado ao histórico familiar de câncer de mama, ovário ou pâncreas, exposição prévia à radioterapia no tórax entre os 10 e 30 anos de idade, biópsias mamárias anteriores que indicaram hiperplasia ductal atípica (HAD) ou neoplasias lobulares, além da presença de mutações genéticas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. A avaliação de risco considera fatores como idade, histórico reprodutivo e predisposição genética. Indivíduos com maior risco devem ser avaliados a partir dos 25 anos de idade para monitoramento adequado.¹⁹

Nos casos em que há suspeita de câncer, pode ser necessária a realização de uma biópsia, procedimento no qual uma amostra de tecido mamário é coletada para análise laboratorial. O patologista examina a amostra ao microscópio para determinar se o tecido é benigno, pré-cancerígeno ou cancerígeno. Os resultados são registrados em um relatório de patologia, e o paciente deve esclarecer com seu médico quais serão os próximos passos. Dependendo do resultado, pode não ser necessário nenhum exame adicional, apenas o retorno ao acompanhamento de rotina. No entanto, em casos positivos para câncer, podem ser solicitados testes complementares ou exames de imagem mais frequentes. Caso a doença seja confirmada, o paciente será encaminhado para tratamento adequado.^{16,17}

Ademais, o câncer de mama pode ser classificado de acordo com sua extensão, sendo dividido em dois subgrupos principais: câncer de mama não invasivo e câncer de mama invasivo. No câncer de mama não invasivo, as células cancerígenas permanecem confinadas aos ductos e não invadem os tecidos adiposos e conjuntivos ao redor da mama. Os principais exemplos dessa categoria são o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que representa 90% dos casos de câncer de mama não invasivo e permanece restrito aos ductos mamários, e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), que é menos frequente e caracterizado pelo crescimento anormal de células dentro das glândulas mamárias (lóbulos).²⁰

Por outro lado, o câncer de mama invasivo ocorre quando as células cancerígenas ultrapassam a parede dos ductos ou lóbulos, invadindo os tecidos adiposo e conjuntivo da mama. Ele pode ser invasivo mesmo sem metástases. Entre os principais tipos, destaca-se o carcinoma lobular infiltrante (CLI), que se origina nos lóbulos mamários

e pode se espalhar para outras regiões do corpo. O carcinoma ductal infiltrante (CDI), o tipo mais comum, tem início nos ductos mamários, atravessa sua parede e invade o tecido adiposo. Outros subtipos incluem o carcinoma medular, que apresenta limites bem definidos entre o tumor e o tecido normal, e o carcinoma mucinoso, um tipo raro com células produtoras de muco. Há ainda o câncer de mama inflamatório, menos frequente, mas altamente agressivo, caracterizado por vermelhidão, calor e espessamento da pele devido ao bloqueio dos vasos linfáticos pelas células tumorais.²⁰

Na etiologia do câncer de mama, os principais fatores de risco estão relacionados a: gênero, idade, fatores hereditários, genética do câncer, obesidade, sedentarismo, nutrição inadequada, consumo de álcool, tabagismo, menarca precoce, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. O câncer de mama é o principal câncer que afeta mulheres no mundo, sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres no Brasil, segundo o relatório anual de câncer de mama do INCA, de 2023. Diante disso, compreender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama é fundamental para destacar as principais medidas preventivas que podem ser adotadas para reduzir o risco.¹⁶

No caso em questão, a paciente F.G. apresenta sinais e sintomas típicos de câncer de mama, como um nódulo palpável na mama esquerda, secreção serossanguinolenta, além de histórico familiar relevante de câncer de mama (com mutação no gene *ATM*) e câncer colorretal. Diante disso, os resultados obtidos pelas ferramentas *QCancer* e *Ask2Me* oferecem informações importantes para o diagnóstico, destacando o componente genético como um fator relevante no caso. A plataforma *QCancer* indicou que a paciente tem 70,82% de risco de desenvolver câncer de mama, um dado complementado pelos resultados da ferramenta *Ask2Me*, que considera o histórico familiar da paciente. Esta análise evidenciou que o risco de desenvolvimento de câncer para mulheres portadoras da mutação no gene *ATM* gira em torno de 40%, enquanto para as não portadoras, o risco é inferior a 15%. Além disso, essas ferramentas indicaram que a paciente também apresenta risco elevado para o desenvolvimento de câncer colorretal, gástrico e pancreático, embora em porcentagens menores. Esses achados demonstram a importância de um monitoramento genético e avaliação precoce para a paciente, considerando a predisposição hereditária e o risco aumentado devido à mutação em *ATM*.^{13,14}

Para um melhor direcionamento da conduta terapêutica em casos semelhantes, é importante destacar que, nos casos confirmados de câncer de mama, realiza-se o estadiamento para avaliar a gravidade do tumor. São analisados o tamanho do tumor, o comprometimento linfático e a presença de metástases. O estadiamento é classificado em três componentes: T (tumor primário), N (linfonodos regionais) e M (metástase à distância). O estágio T varia desde a ausência de tumor (T0)

até carcinoma inflamatório (T4d). A avaliação dos linfonodos (N) vai de N0, sem metástase para linfonodos regionais, até N3c, com metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es). Por fim, a presença de metástase (M) é classificada em M0, sem metástase à distância, ou M1, quando há disseminação para outros órgãos, como ossos, pulmões, fígado ou cérebro. Com essas informações, o câncer é classificado em estágios de 0 a IV, o que orienta a visualização da progressão da doença e a escolha das melhores opções de tratamento.²¹

O caso clínico da paciente F.G. sugere uma suspeita importante de câncer de mama localmente avançado, caracterizado por um tumor primário de tamanho intermediário e sinais de envolvimento de linfonodo regional. No entanto, não há evidências de metástases à distância. Apesar da suspeita clínica e radiológica, o diagnóstico de câncer de mama ainda não pode ser confirmado, pois a biópsia, essencial para a confirmação histopatológica, não foi realizada. Além disso, a lesão mamária da paciente não pode ser classificada de acordo com o critério de estadiamento TNM, pois não há informações sobre a natureza móvel ou fixa do linfonodo afetado, um dado fundamental para a categorização do componente N. Embora a anamnese, o exame físico e a mamografia forneçam informações valiosas, eles não são suficientes para um estadiamento completo e preciso da doença, uma vez que não permitem determinar com precisão o tamanho do tumor (T), a extensão do comprometimento linfonodal (N) ou a presença de metástases à distância (M). Por isso, para um estadiamento adequado, são necessários exames adicionais, como ultrassonografia, que auxilia na avaliação dos linfonodos axilares; ressonância magnética, que permite uma caracterização mais detalhada do tumor; e, principalmente, a biópsia, que é fundamental para a confirmação diagnóstica.²¹

É importante destacar que o tratamento do câncer é multidisciplinar e envolve a atuação de diversos profissionais, incluindo oncologistas, cirurgiões reconstrutores (cirurgiões plásticos), enfermeiros, farmacêuticos, especialistas em cuidados paliativos, nutricionistas, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais. O câncer de mama pode ser tratado, por meio de terapias locais, sistêmicas ou, na maioria dos casos, por uma combinação de ambas. A terapia local tem como foco a mama, a parede torácica e a área dos linfonodos, e inclui procedimentos como cirurgia (lumpectomia, mastectomia e cirurgia de linfonodos) e radioterapia. Já a terapia sistêmica atua em todo o organismo e compreende diferentes modalidades, como quimioterapia, terapias direcionadas ao HER2, inibidores específicos (PARP e CDK4/6), imunoterapia e terapia endócrina.¹⁷

Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o aconselhamento genético e os testes são fundamentais quando o paciente apresenta risco de câncer de mama hereditário. No caso clínico abordado, a paciente possui histórico familiar relevante de câncer, com uma irmã que teve câncer de mama

aos 52 anos, associado a uma mutação germinativa no gene *ATM*, e o pai faleceu aos 72 anos de câncer colorretal. Diante desse histórico, é imprescindível solicitar um painel genético, que identifique mutações em genes relacionados ao câncer de mama. Uma das principais suspeitas é a modificação no gene *ATM*, devido ao histórico da irmã.¹⁸

A proteína ataxia telangiectasia mutada (*ATM*) é um dos principais componentes da maquinaria de resposta a danos no DNA, atuando como um sensor intracelular capaz de reconhecer quebras de fita dupla. Diversos substratos envolvidos na reparação do DNA são regulados pela atividade da quinase *ATM*, permitindo a conexão das quebras de DNA com os processos do ciclo celular e/ou apoptose.²² Uma vez ativado, o *ATM* fosforila vários alvos *downstream*, como *p53*, *CHEK2* e *BRCA1*, interrompendo o ciclo celular, promovendo a reparação do DNA ou induzindo a apoptose. A mutação em qualquer um desses genes pode comprometer o reparo celular, aumentando, assim, a incidência de câncer. As mutações no gene *ATM* são responsáveis pela Ataxia Telangiectasia, uma síndrome autossômica recessiva caracterizada por sensibilidade à radiação ionizante, neurodegeneração cerebelar, imunodeficiência. Além do mais, as mutações nesse gene envolvem um risco elevado de desenvolvimento de cânceres, como o câncer de mama, câncer epitelial de ovário, câncer de pâncreas, câncer de próstata e câncer colorretal.¹⁹

Conforme as diretrizes da NCCN, o teste genético é clinicamente indicado em indivíduos que tenham qualquer parente consanguíneo com uma variante patogênica ou possivelmente patogênica (P/PP) em um gene de suscetibilidade ao câncer, além daqueles com histórico pessoal de câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos de idade. A paciente do caso abordado atende a esses critérios e possui uma variante familiar P/PP conhecida, especificamente uma mutação germinativa no gene *ATM*. Dessa forma, é indicado o rastreamento por mamografia anual, podendo ser considerada a realização de ressonância magnética das mamas com contraste. Até o momento, não há evidências suficientes que justifiquem a indicação de mastectomia redutora de risco em pacientes com mutação no gene *ATM*, devendo-se considerar a conduta de acordo com o histórico familiar. Além do rastreamento recomendado para variantes no gene *ATM*, a realização de um painel genético é indicado para investigar a presença de alterações em outros genes associados ao aumento do risco de câncer de mama. Entre esses genes, destacam-se *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*. Esses genes devem ser investigados para verificar ou descartar a presença de outras mutações genéticas no indivíduo.¹⁹

Com base nas orientações do NCCN, em casos confirmados para câncer de mama invasivo, uma conduta é a realização de terapia sistêmica pré-operatória para tumores cT1–T4, ≥cN0,M0. A terapia sistêmica pré-operatória (TSPO), é um

tratamento realizado antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor e melhorar os resultados da operação. Esse tipo de terapia pode incluir quimioterapia, terapia hormonal ou terapia-alvo, dependendo do tipo de câncer de mama da paciente. A TSPO apresenta diversos benefícios, incluindo a facilitação da conservação da mama e a possibilidade de tornar tumores inoperáveis em operáveis. Essa abordagem pode reduzir a necessidade de campos de radiação extensos em pacientes que inicialmente apresentavam linfonodos comprometidos e se tornam negativos após a terapia, além de oferecer tempo adicional para a realização de testes genéticos, planejamento da reconstrução mamária para pacientes que optam pela mastectomia e tomada de decisão mais ponderada para a cirurgia definitiva.¹⁸

No caso em questão, F.G. ainda não realizou biópsia e teste de receptores tumorais, o que significa que a indicação definitiva para a terapia sistêmica pré-operatória depende desses resultados. No entanto, com base nos achados clínicos e de imagem, ela pode ser uma candidata ao tratamento, pois há um indicativo significativo de câncer de mama invasivo, uma vez que há evidências de disseminação para os linfonodos próximos. A terapia sistêmica pré-operatória é recomendada para lesões com estadiamento clínico $\geq cT2$ ou $\geq cN1$, critérios que a paciente preenche devido ao nódulo de 3 cm associado a um linfonodo axilar palpável de 1,5 cm.^{17,18}

Se a TSPO não for considerada, o tratamento locorregional é a abordagem indicada, podendo ser realizado por meio de duas opções principais. A primeira é a cirurgia conservadora da mama, associada ao estadiamento axilar cirúrgico e à radioterapia total da mama, que visa preservar o tecido mamário enquanto elimina possíveis células tumorais remanescentes. A segunda opção é a mastectomia, acompanhada do estadiamento axilar cirúrgico e da radioterapia pós-mastectomia, sendo mais indicada para casos em que a conservação da mama não é viável ou quando há maior risco de recorrência. A escolha entre essas abordagens deve levar em consideração fatores como o tamanho do tumor, a presença de comprometimento linfonodal e as características biológicas da doença, com o objetivo de garantir uma melhor qualidade de vida para o paciente oncológico.¹⁸

À luz dessa compreensão, a realização de testes genéticos, particularmente no contexto do câncer de mama, tem se mostrado uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce e prevenção de indivíduos com predisposição hereditária, como os portadores de mutações no gene *ATM*. No entanto, fatores psicológicos e sociais podem influenciar o acesso e a interpretação desses testes. Estudos demonstram que a ansiedade e a depressão são comumente associadas ao processo de testagem genética, sendo que os resultados podem gerar uma sobrecarga emocional, especialmente em indivíduos com histórico familiar de câncer. A expectativa de desenvolver a doença ou a confirmação de uma mutação pode levar a um aumento no risco de distúrbios emocionais, impactando negativamente a saúde mental dos pacientes.²³

Além dos aspectos psicológicos, a realização de testes genéticos também está imersa em questões socioeconômicas. A acessibilidade ao teste pode ser limitada por fatores financeiros, com custos elevados e uma infraestrutura de saúde desigual, que prejudica a equidade no acesso a esses exames. A discriminação socioeconômica pode resultar na marginalização de certos grupos, os quais, muitas vezes, não têm os recursos necessários para a realização de testes genéticos, como os que identificam mutações no gene *ATM*, que está associado ao câncer de mama hereditário.²⁴ Além disso, a inserção no mercado de trabalho pode ser dificultada por uma possível “rotulagem” genética, onde indivíduos diagnosticados com mutações como a do *ATM* podem ser estigmatizados ou sofrer discriminação no contexto profissional, impactando suas oportunidades de carreira.²⁵

Em termos de políticas públicas, é necessário o desenvolvimento de estratégias que promovam a conscientização sobre as implicações dos testes genéticos e assegurem o acesso universal a esses exames, além de políticas de apoio psicológico para aqueles afetados emocionalmente pelo resultado dos testes. Estudos sugerem que a integração do suporte psicológico durante o processo de testagem genética pode reduzir os efeitos negativos sobre a saúde mental e melhorar a adesão ao tratamento preventivo. A compreensão das barreiras psicológicas e socioeconômicas à realização de testes genéticos é, portanto, fundamental para a implementação de estratégias de saúde pública que promovam o acesso equitativo e o cuidado adequado para todos os indivíduos com risco genético para o câncer de mama.²⁶

CONCLUSÃO

Em conclusão, diante das evidências apresentadas pelas plataformas: *QCancer* e *ASK2ME*, observa-se que mutações no gene *ATM* desempenham um papel significativo na predisposição ao câncer de mama, dada sua importância na manutenção da estabilidade genômica, aumentando significativamente o risco de câncer de mama, quando comprometido. Essas alterações estão associadas a tumores mais agressivos com pior prognóstico, o que influencia a escolha terapêutica. Devido a isso, pacientes com essas mutações podem responder melhor a inibidores de PARP, mas apresentar resistência a inibidores de CDK4/6, impactando o tratamento. Além disso, com a plataforma *Invitae Family History Tool* conclui-se a que o histórico familiar é de grande importância na avaliação do risco genético, evidenciando como a predisposição hereditária pode aumentar a vulnerabilidade ao câncer e orientar condutas clínicas mais eficazes. Dessa forma, as ferramentas de bioinformática foram essenciais na estimativa do risco de câncer, na análise do histórico familiar e na identificação de variantes genéticas associadas ao câncer de mama.

Além disso, observa-se que o câncer de mama representa um problema de saúde pública global, caracterizado por sua heterogeneidade e pela forte influência de fatores genéticos em sua etiologia. Mutações em genes de predisposição, como *ATM*, *BRCA1* e *BRCA2*, são determinantes no risco individual, no rastreamento e nas estratégias de intervenção médica. Assim, a realização de testes genéticos é de grande valia para a oncogenética, permitindo a definição de condutas mais

precisas e contribuindo para a melhor evolução do paciente durante o tratamento. Entretanto, pacientes submetidos a esses testes sofrem com desafios psicológicos e socioeconômicos, como o impacto emocional do diagnóstico e barreiras no acesso a exames e terapias especializadas.

Dessa forma, a integração de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo geneticistas, oncologistas, especialistas em aconselhamento genético, psicólogos e psiquiatras, é fundamental para oferecer suporte abrangente aos pacientes e suas famílias. Diante disso, é crucial destacar que em casos semelhantes ao exposto, da paciente F.G., a investigação genética torna-se indispensável para um adequado planejamento terapêutico. A avaliação precoce desse risco pode direcionar estratégias mais eficazes de rastreamento e intervenção, contribuindo para um prognóstico mais favorável e um melhor acompanhamento oncológico.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Schilithz AO, *et al.* Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. 2015. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/11691>. Acesso em: 16 mar. 2025.
2. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777. Acesso em: 16 mar. 2025.
3. Ma L, Xue H, Qi R, Wang Y, Yuan L. Effect of γ -secretase inhibitor on Th17 cell differentiation and function of mouse psoriasis-like skin inflammation. *J Transl Med*. 2018 Mar 10;16(1):59. doi: 10.1186/s12967-018-1442-6. PMID: 29523162; PMCID: PMC5845192. Acesso em: 16 mar. 2025.

4. Organização Mundial da Saúde. Câncer de mama. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 16 mar. 2025.
5. Gallagher S, *et al.* Comprehensive breast cancer risk assessment for CHEK2 and ATM pathogenic variant carriers incorporating a polygenic risk score and the Tyrer-Cuzick model. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:1073-1081. Acesso em: 16 mar. 2025.
6. Yadav S, *et al.* Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1703-1713. Acesso em: 16 mar. 2025.
7. Goldgar DE, *et al.* Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13:1-9. Acesso em: 16 mar. 2025.
8. Fletcher O, *et al.* Missense variants in ATM in 26,101 breast cancer cases and 29,842 controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(9):2143-2151. Acesso em: 16 mar. 2025.
9. Laake K, *et al.* Loss of heterozygosity at 11q23.1 and survival in breast cancer: results of a large European study. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999;25(3):212-221. Acesso em: 16 mar. 2025.
10. Angèle S, Hall J. The ATM gene and breast cancer: is it really a risk factor? *Mutat Res.* 2000;462(2-3):167-178. Acesso em: 16 mar. 2025.
11. Invitae. Welcome - Invitae Family History Tool [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 17 mar. 2025.
12. Lawall FAA, Trivellato IO, Shikasho L, Filgueiras MST, Silva NC da, Almeida TR de. Heranças familiares: entre os genes e os afetos. *Saude soc* [Internet]. 2012Apr;21(2):458–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902012000200018>. Acesso em: 17 mar. 2025.
13. Qcancer [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 17 mar. 2025.
14. Ask2me. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. 2016 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>. Acesso em: 17 mar. 2025.
15. Moslemi M, *et al.* The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021;21:1-12. Acesso em: 17 mar. 2025.
16. Mayrovitz HN. Breast Cancer [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Acesso em: 17 mar. 2025.

17. National Comprehensive Cancer Network. Invasive Breast Cancer, Version 2024. Disponível em:

<https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=16>. Acesso em: 19 mar. 2025.

18. Wood DE, *et al.* NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2025: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(1). Acesso em: 19 mar. 2025.

19. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic (Version 3.2025). Cowden Syndrome/PHTS Management (COWD-A) Website, 2025. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545> Acesso em: 19 mar. 2025.

20. Sharma GN, *et al.* Various types and management of breast cancer: an overview. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(2):109-126. Acesso em: 19 mar. 2025.

21. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. John Wiley & Sons; 2017.

22. Prokopcova J, *et al.* The role of ATM in breast cancer development. Breast Cancer Res Treat. 2007;104:121-128. Acesso em: 19 mar. 2025.

23. Vernooij F, *et al.* Psychological impact of genetic counseling and testing for breast cancer risk. J Genet Couns. 2016;25(3):475-486. Acesso em: 19 mar. 2025.

24. Slattery M, *et al.* Genetic susceptibility to breast cancer: Role of ATM gene mutations. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(2):321-329. Acesso em: 19 mar. 2025.

25. McGowan M, *et al.* Genetic discrimination and the workplace: A review of the implications of genetic testing for employment. Am J Public Health. 2020;110(7):1024-1030. Acesso em: 19 mar. 2025.

26. Lodder P, *et al.* Psychological effects of genetic testing for breast cancer: A systematic review. J Clin Oncol. 2018;36(12):1230-1238. Acesso em: 19 mar. 2025.



C A P Í T U L O 8

GENÉTICA E ONCOLOGIA: O IMPACTO DAS MUTAÇÕES NO GENE *CDH1* NO CÂNCER GÁSTRICO

Débora dos Santos Alves

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

Aurea Maria de Jesus Neta

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

Luiz Carlos Ferrarini

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

Maria Eduarda de Paula Comper

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) é uma neoplasia de alta prevalência, com casos hereditários ligados a mutações no *CDH1*. **RELATO DE CASO:** Paciente M.M., 42 anos, apresentou sintomas gastrointestinais e perda de peso. Histórico familiar de câncer de mama bilateral e mutação no *CDH1*, exames indicaram anemia ferropriva e lesão ulcerada sugestiva de malignidade. **RESULTADOS:** As Ferramentas de preditividade indicaram risco de câncer gástrico (44,95%) de câncer de mama (46,91%) devido à mutação do *CDH1*. **DISCUSSÃO:** O CGDH é uma síndrome hereditária de alto risco, exigindo rastreamento genético, endoscopia detalhada. As Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network orientam manejo multidisciplinar e vigilância. **CONCLUSÃO:** O estudo destaca a importância do rastreamento genético e das tecnologias de previsão no diagnóstico e manejo personalizado do CGDH.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. *CDH1* 2. Neoplasia Gástrica 3. Úlcera Gástrica 4.

GENETICS AND ONCOLOGY: THE IMPACT OF *CDH1* GENE MUTATIONS ON GASTRIC CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is a highly prevalent neoplasm, with hereditary cases linked to mutations in *CDH1*. **CASE REPORT:** Patient M.M., 42 years old, presented with gastrointestinal symptoms and weight loss. Family history of bilateral breast cancer and *CDH1* mutation, tests indicated iron deficiency anemia and ulcerated lesion suggestive of malignancy. **RESULTS:** Predictive tools indicated a risk of gastric cancer (44.95%) and breast cancer (46.91%) due to the *CDH1* mutation. **DISCUSSION:** HDGC is a high-risk hereditary syndrome, requiring genetic screening and detailed endoscopy. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines guide multidisciplinary management and surveillance. **CONCLUSION:** The study highlights the importance of genetic screening and predictive technologies in the diagnosis and personalized management of HDGC.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. *CDH1* 2. Gastric Neoplasia 3. Gastric Ulcer 4.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é o quinto tipo de câncer mais comum no mundo, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). Além disso, é a quarta maior causa de mortalidade em comparação com outros tipos de cânceres. Em 2020, o total de casos novos estimados esteve em torno de 1 milhão, com mais de 770 mil mortes relatadas no mesmo período. Ademais, em relação à abrangência territorial, a doença detém um padrão variável de distribuição, apresentando maior ocorrência

na América Latina, Ásia Oriental e Europa Oriental, ao contrário de países que fazem parte da Europa Ocidental e América do Norte que indicam proporções reduzidas. No território brasileiro, a prevalência estimada é de 18,29 casos por 100.000 homens e 8,14 por 100.000 mulheres, sendo mais comum no sul do país, em decorrência dos hábitos de vida dessa população.^{1,2}

A etiologia do câncer gástrico envolve uma relação complexa entre aspectos genéticos e ambientais. Dessa forma, ao passo que a maior parte dos casos surge esporadicamente, em torno de 10% indicam agregação familiar, e aproximadamente 1 a 3% são causados por síndromes hereditárias. Com base nisso, o Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) se caracteriza pela associação relacionada a mutações germinativas no gene *CDH1*, como visto no presente relato de caso a ser analisado, esse gene é responsável por codificar a E-caderina, proteína de extrema importância no que tange a adesão celular. Sendo assim, a disfunção dessa molécula culmina em falhas na coesão celular e permite um contexto favorável para a proliferação e desenvolvimento tumoral.³

O diagnóstico da neoplasia gástrica fundamenta-se em investigações de resultados clínicos, exames laboratoriais e métodos de imagem, ao passo que a endoscopia digestiva alta com biópsia, se caracteriza por ser essencial para a confirmação histopatológica. No que diz respeito à oncogenética, levando em conta o cenário analisado, sugestão de câncer gástrico ligado a uma determinada síndrome hereditária, esse ramo de estudo desempenha uma função extremamente importante na identificação de indivíduos com alto risco, permitindo a realização de condutas e estratégias de rastreamento precoce e medidas preventivas, como a gastrectomia profilática, indicada para portadores de mutações patogênicas em *CDH1*.¹⁶

Diante do exposto, é evidente o impacto do câncer gástrico na saúde pública e a relevância do reconhecimento e rastreamento das síndromes hereditárias associadas, este capítulo abordará informações a respeito da etiologia do câncer gástrico somado a recomendações baseadas em evidências para o diagnóstico, tratamento e manejo da neoplasia em questão, em consonância com o relato de caso apresentado.^{2,16}

RELATO DE CASO

M.M., mulher branca de 42 anos, medindo 1,68 m e pesando 60 kg. Refere desconforto abdominal persistente, náuseas e saciedade precoce nos últimos cinco meses. Relata perda de peso não intencional de 8 kg nesse período, além de fadiga constante. Nas últimas semanas, notou piora do desconforto abdominal e episódios de vômitos ocasionais, levando-a a buscar avaliação médica. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo em uma tia materna

aos 44 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *CDH1*. Seu pai faleceu aos 63 anos por infarto agudo do miocárdio (IAM), e não há outros casos oncológicos conhecidos na família. A paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, segue uma dieta balanceada e pratica caminhadas regulares. Ao exame físico, apresentava leve desconforto à palpação em epigástrio, sem sinais de adenomegalias ou massas. Exames laboratoriais demonstraram anemia ferropriva moderada, com hemoglobina de 9,8 g/dL, e elevação discreta de marcadores inflamatórios. A endoscopia digestiva alta revelou uma lesão ulcerada em pequena curvatura do estômago, altamente sugestiva de malignidade.

RESULTADOS

A partir das informações contidas no relato de caso da paciente, é possível incorporá-las a ferramentas e softwares que analisam e interpretam os dados, o que permite a identificação de predisposições genéticas a doenças, sobretudo as síndromes associadas a câncer. Os resultados podem ser integrados e interpretados de acordos com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que apresenta uma abordagem de equipe multidisciplinar com o desenvolvimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências para tratar diferentes tipos de câncer, conhecidas como “NCCN Guidelines”.¹³

Para a construção do heredograma da M.M. foi empregado a *Family History Tool* (Ferramenta de História da Família) do site INVITAE, que cria e modifica o heredograma, baseado na história clínica e familiar da paciente, permitindo uma abordagem personalizada, integrada e segura pois as informações ficam armazenadas. Sendo assim, o quadro sintomático da paciente, e o histórico familiar da paciente foram de extrema relevância para elaboração do conteúdo (Figura 1).⁴

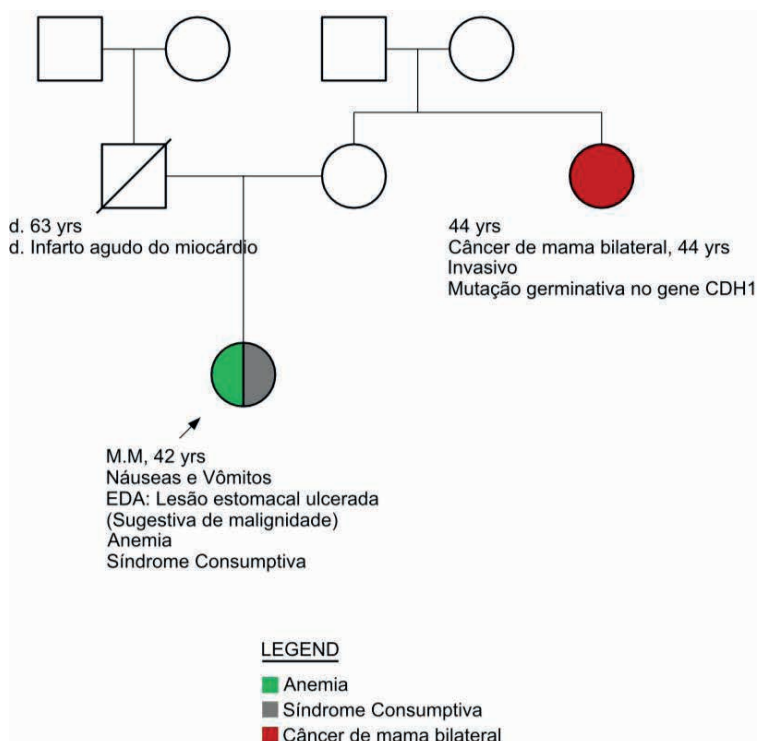


Figura 1: Heredograma da paciente M.M. tendo a presença de história familiar positiva para muta o no gene *CDH1*, destacada pela cor vermelha, que representa a tia materna com câncer de mama bilateral invasivo. Apesar da paciente não ter diagnóstico formado, é crucial a adi o dos sintomas e resultados laboratoriais na constru o do heredograma, para auxiliar na forma o do diagnóstico; EDA (Endoscopia digestiva alta); Legend (legenda); Breast cancer (Câncer de mama); Fonte: Plataforma Invitae Family History Tool.⁴

A ferramenta “ClinRisk” (Risco clínico) da plataforma Q Cancer realiza a estimativa de um paciente possuir um câncer ainda não diagnosticado, considerando fatores como a idade, peso, altura, histórico familiar e sintomas atuais. Para estabelecer a probabilidade da M.M. ter um câncer não diagnosticado, além do destaque no histórico familiar, no qual a sua tia materna possui o diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo, o relato sintomático da paciente, que apresenta hiporexia, perda de peso de 8kg não intencional nos últimos 5 meses, dor abdominal, anemia ferropriva com hemoglobina de 9,8 g/dl e o histórico de não ser fumante nem etilista foram informa es clínicas importantes para o cálculo do risco na plataforma.⁵

O resultado obtido, demonstra que a paciente tem 8,43% de risco de ter um câncer não diagnosticado e,   vista disso, 91,57% de chance de não ter câncer. Dessa forma, o maior risco da paciente é de ter “outro” tipo de câncer representando 2,97%, seguido por câncer de ovário com 2,28% e colorretal 1,75%, por outro lado, o câncer

uterino é que apresenta menor probabilidade com 0,01% (Figura 2). Posto isso, vale evidenciar que o *QCancer* não atribui um diagnóstico de câncer, mas sim, um risco.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		91.57%
Any cancer		8.43%
	other	2.79%
	ovarian	2.28%
	colorectal	1.75%
	blood	0.53%
	pancreatic	0.45%
	gastro-oesophageal	0.24%
	breast	0.14%
	renal tract	0.12%
	cervical	0.08%
	lung	0.06%
	uterine	0.01%

Figura 2: Quadro que indica o risco da paciente M.M ter um câncer não diagnosticado, apresenta a distribuição na ordem de risco para alguns tipos de câncer, como de ovário, colorretal, sangue, pâncreas, gastroesofágico, mama, no trato renal, cervical, pulmão e uterino. *no cancer* (nenhum câncer); *any cancer* (qualquer câncer); *type* (tipo); *risk* (risco); *other* (outro); *ovarian* (ovário); *colorectal* (colorretal); *blood* (sangue); *pancreatic* (pancreático); *gastro-oesophageal* (gastroesofágico); *breast* (mama); *renal tract* (trato renal); *lung* (pulmão); *uterine* (uterino);.

Fonte: plataforma *QCancer*.⁵

Levando em consideração que há a detecção de mutação germinativa no gene *CDH1* (caderina 1) em sua tia materna diagnosticada com câncer de mama bilateral invasivo, os sintomas da paciente e a lesão ulcerada em seu estômago, descoberta por uma endoscopia digestiva alta, foi realizada uma estimativa de risco de câncer para a paciente por intermédio da ferramenta *ASK2ME* (All Syndromes Known to Man Evaluator - Todas as síndromes conhecidas pelo avaliador humano) que tem por objetivo verificar informações recentes para estimar uma aproximação do risco de câncer ao longo do tempo para genes de predisposição genética.⁶

Variantes patogênicas em *CDH1* causam a Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário, sendo caracterizado por sua alta penetrância, apresentando uma herança autossômica dominante. Além do mais, mutações em *CDH1* estão relacionadas à predisposição ao câncer de mama (feminino). Desse modo, os registros da M.M. foram incorporados no *ASK2ME*, sendo eles: o gene *CDH1*, idade da paciente e

o seu gênero, resultando nas estimativas de risco para câncer de mama e câncer gástrico, comparado entre a paciente portadora e mulheres de mesma idade não-portadoras das variantes patogênicas de *CDH1* (Figura 3). A partir das informações obtidas, a probabilidade da paciente desenvolver câncer de mama é de 46,91%, por ser portadora de uma variante patogênica de *CDH1* e ter 42 anos, comparada com mulheres não portadoras de mesma idade, que corresponde a 13,12%. De modo similar, a plataforma calcula os riscos para o desenvolvimento de câncer gástrico, indicando que o risco de câncer gástrico para a paciente é de 44,95% e o risco de câncer gástrico para não-portadoras é de 0,51% (Figura 3).⁶

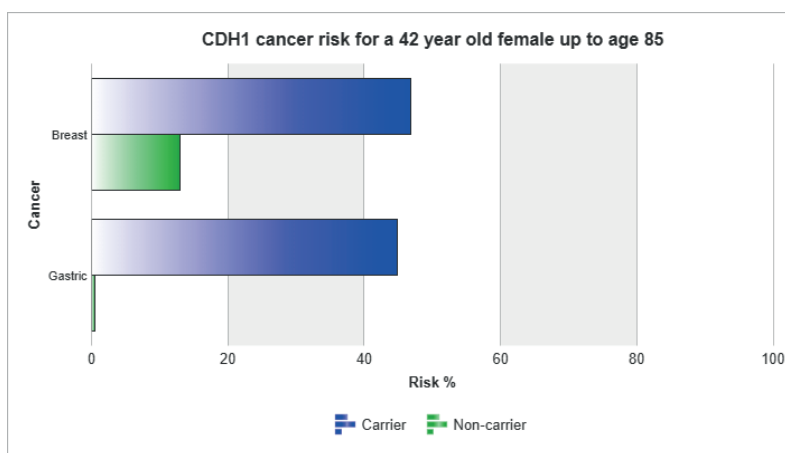


Figura 3: O gráfico apresenta as estimativas de riscos de câncer de mama e gástrico associados ao gene *CDH1* para uma mulher de 42 anos até os 85 anos de idade, comparando portadora e não portadora da mutação. De acordo com o gráfico, mulheres portadoras desta mutação possuem um risco significativamente maior de desenvolver esses tipos de câncer em relação às não portadoras. *CDH1 cancer risk for a 42 year old male to age 85* (risco de câncer *CDH1* para uma mulher de 42 anos até os 85 anos); *breast* (mama); *gastric* (gástrico); *risk* (risco); *carrier* (portadora); *non-carrier* (não portadora). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

Ademais, a ferramenta *ASK2ME* expõe de maneira esclarecedora, a tendência do aumento do risco de desenvolver câncer de mama e câncer gástrico ao longo da idade em um conjunto de gráficos que permite a interação com os dados de muitas formas, retratando que a portadora da mutação apresenta um risco de câncer de mama crescente ao passar dos anos, atingindo a faixa de risco entre 40-50% aos 85 anos, ao passo de que mulheres não-portadoras apresentam um risco muito menor ao longo da vida, alcançando aproximadamente 13-15% de desenvolver câncer de mama (Figura 4). De maneira análoga, a plataforma expõe que a paciente tem um aumento significativo no risco de câncer gástrico com a idade, alcançando a faixa entre 40-50% aos 85 anos, e o risco para mulheres não-portadoras permanece próximo a zero ao passar dos anos (Figura 5).⁶

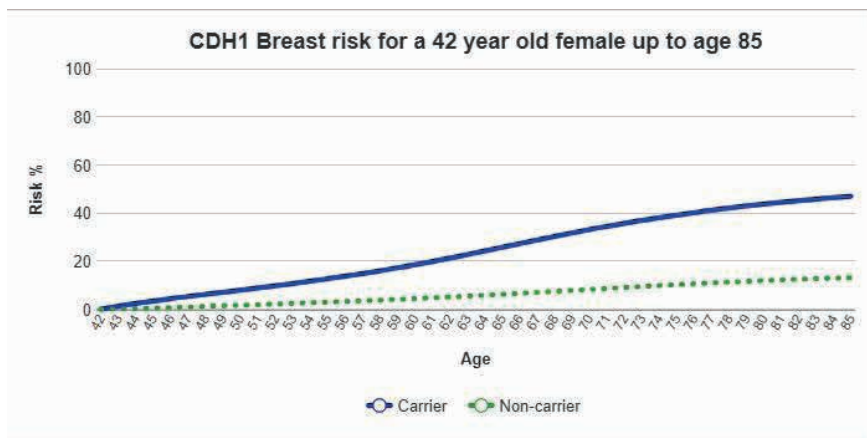


Figura 4: Gráfico que demonstra as estimativas de risco para a paciente de 42 anos portadora da mutação em *CDH1* (linha azul), seguindo a progressão do risco até os 85 anos. Evidencia-se que, com o avanço da idade, o risco aumenta progressivamente, tornando-se expressivamente maior em comparação com mulheres que não possuem a mutação (linha verde) que mantêm um risco notavelmente inferior de desenvolver câncer de mama durante a vida, demonstrando o grande impacto da idade em associação à presença da mutação e a probabilidade de desenvolver câncer de mama. *risk* (risco); *carrier* (portadora); *non-carrier* (não portadora); *age* (idade). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

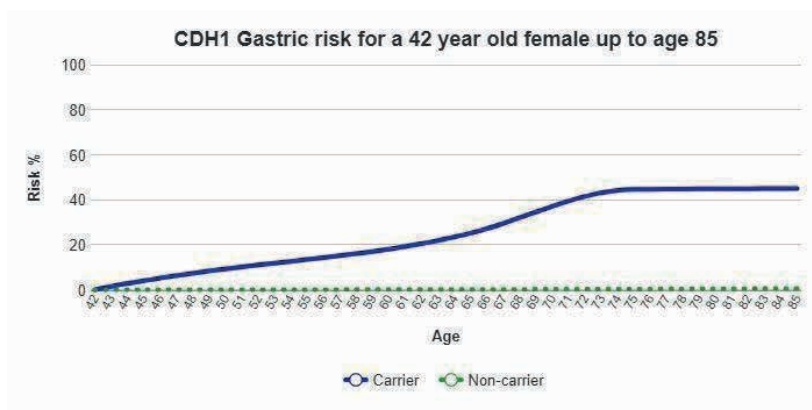


Figura 5: Gráfico que demonstra as estimativas de risco para a paciente portadora da mutação (linha azul) em *CDH1*, a qual apresenta um risco muito elevado de desenvolver câncer gástrico ao longo da vida, em comparação com mulheres não-portadoras (linha verde) que mantêm um risco extremamente baixo durante a vida. Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

DISCUSSÃO

O CGDH é uma síndrome de herança autossômica dominante, caracterizada por uma elevada incidência de câncer gástrico difuso (DGC) e câncer de mama lobular (LBC). Essa condição geralmente está associada a uma mutação truncada no gene *CDH1*, localizado no cromossomo 16q22.1, responsável por codificar a E-caderina, uma glicoproteína transmembrana essencial para a adesão celular, a transdução de sinais e a manutenção da arquitetura tecidual.⁸

A estrutura da E-caderina é composta por três domínios principais: um extracelular, um transmembrana; e uma cauda citoplasmática intracelular altamente conservada. O domínio intracelular interage com cateninas (α , β e p120), permitindo funções cruciais, como autofagia, endocitose, exocitose e reciclagem de receptores e canais transmembrana.⁸

Além disso, a E-caderina participa da diferenciação celular, da manutenção do epitélio e da regulação da expressão gênica no núcleo, por meio da transdução de sinais originados em seu domínio extracelular. A perda dessa proteína compromete a adesão celular, levando ao desprendimento das células e à desorganização do tecido.⁸

As estimativas de risco baseadas na análise das primeiras famílias de HDGC conhecidas foram tão altas quanto 67% e 83% para homens e mulheres, respectivamente. As estimativas de penetrância de câncer de mama lobular (LBC) em portadoras femininas da variante *CDH1* variam de 39% a 55%, e a idade média de início foi estimada em 48–53 anos. Nesse contexto, essa informação revela importância para o caso em questão, uma vez que o paciente possui histórico familiar de câncer de mama bilateral invasivo.¹¹

Em pacientes com histórico familiar de *CDH1* é importante a identificação precoce de variantes patogênicas ou com potencial patogênico para uma futura abordagem terapêutica que seja a mais adequada para a variante em questão, bem como as recomendações clínicas para tal, incluindo uma possível remoção profilática de órgão-alvo de portadores assintomáticos em risco. Logo, a detecção das variantes permite identificar ou estimar quais órgãos estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer em portadores do gene *CDH1*. Estudos revelam que, em geral, dentre as famílias que se adequam aos critérios de HDGC, as portadoras de P/LPs apresentaram uma frequência maior de câncer gástrico total ou não especificado em relação a portadores de variantes missenses de significância desconhecida, ou portadores LBV/BVs. Na literatura são descritas mais de 155 mutações *CDH1*, sendo as mais comuns os truncamentos que levam à disfunção da proteína E-caderina.^{8,10-11}

Tendo em vista o vasto número de variantes patogênicas de *CDH1*, o Consórcio Internacional de Ligação ao Câncer Gástrico (IGCLC) estabeleceu diretrizes específicas para a realização de testes genéticos da linha germinativa em indivíduos que atendem a determinados critérios. Esses critérios são divididos em categorias individuais e familiares.⁹

Entre os critérios individuais, incluem-se: diagnóstico de DGC antes dos 50 anos; ocorrência de DGC em qualquer idade em indivíduos com histórico pessoal ou familiar de lábio leporino/fenda palatina; presença de DGC e LBC em um mesmo indivíduo com menos de 70 anos; LBC bilateral ou carcinoma lobular in situ (LCIS) antes dos 70 anos; ou biópsia gástrica identificando SRCs in situ e/ou disseminação pagetoide de SRCs antes dos 50 anos.⁹

Já os critérios familiares englobam: pelo menos dois casos de câncer gástrico na família, independentemente da idade, desde que ao menos um deles seja DGC confirmado; dois ou mais familiares diagnosticados antes dos 50 anos; ou pelo menos um caso de DGC em qualquer idade associado a um caso de LBC em um familiar distinto com menos de 70 anos.⁹

Vale ressaltar que, para atender aos critérios, todos os diagnósticos de DGC e LBC devem ser confirmados histologicamente, e os membros da família devem ser parentes consanguíneos de primeiro ou segundo grau um do outro.⁹

Pacientes com confirmação da linhagem germinativa *CDH1*, no geral, devem ser encaminhados para o gastroenterologista para a realização de uma endoscopia alta diagnóstica. No protocolo de Cambridge é indicado no mínimo 30 biópsias para maximizar possíveis a detecção de possíveis focos cancerosos, sendo obtidas, no mínimo, cinco biópsias aleatórias da cárdia, do fundo, do corpo, da zona de transição, do antro e da área pré-pilórica. Esse extenso protocolo foi adotado devido à rara apresentação desses focos como lesões visíveis, mas, apesar disso, tais focos ainda podem não ser detectados por meio da endoscopia.⁹

Uma vez detectados os focos via endoscópica, os pacientes devem ser encaminhados para consulta na cirurgia, onde devem passar por uma avaliação oncológica antes da intervenção cirúrgica, sendo a gastrectomia total profilática recomendada para pacientes com mutação em *CDH1* na terceira década de vida, independentemente dos achados endoscópicos, segundo o IGCLC. Quando o CGD se torna sintomático, o prognóstico é ruim, visto que apenas 10% dos pacientes suportam passar por uma ressecção potencialmente curativa, sendo a maioria deles encaminhados para os cuidados paliativos.⁹

Por conseguinte, é importante destacar que o aconselhamento genético desempenha um papel fundamental na avaliação e no manejo do câncer gástrico difuso hereditário. Esse processo deve incluir uma avaliação genética formal realizada por um especialista em genética do câncer com experiência na área. Para indivíduos que possuem mutação no gene *CDH1*, o acompanhamento deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar composta por profissionais com experiência relevante em cirurgia gástrica, gastroenterologia, oncologia mamária, patologia, apoio psicossocial e nutrição. Além disso, é essencial que haja uma discussão detalhada sobre os riscos ao longo da vida de desenvolvimento de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, garantindo uma abordagem abrangente para o cuidado do paciente.¹⁰

Para determinar o diagnóstico e estadiamento do câncer gástrico, segundo as diretrizes do NCCN, são requeridos exames de imagem, como ultrassonografia endoscópica e tomografia computadorizada para avaliar a extensão tumoral, além de biópsia endoscópica para confirmação de diagnóstico histopatológico. Por meio desses métodos é possível avaliar critérios essenciais para a definição do tratamento mais adequado, tendo em vista a profundidade da invasão tumoral na parede gástrica, o nível de comprometimento dos linfonodos e a presença de metástases à distância.¹²

A princípio, em sua fase inicial, o câncer gástrico pode não apresentar sintomas, quando apresentados tendem a ser inespecíficos, ou seja, sintomas também atribuídos a outras doenças, como plenitude pós-prandial, perda de apetite, dispepsia e emagrecimento. Conforme sua progressão, sintomas mais precisos podem ser relatados, dentre eles náuseas, vômitos, dor epigástrica persistente, disfagia, melena e hematêmese. A inespecificidade ou ausência de sintomas iniciais contribuem para um diagnóstico tardio da doença, o que reduz as chances de sucesso dos tratamentos curativos.¹²

O desenvolvimento do câncer gástrico pode ser associado a alguns fatores de risco, dentre eles, os que estão associados a outros tipos de câncer, como tabagismo, consumo excessivo de ultraprocessados e etilismo. Outros fatores são característicos desse tipo de câncer, como histórico clínico de infecção crônica pela *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica, anemia perniciosa e metaplasia intestinal, além do histórico familiar positivo para esse câncer, com ênfase na predisposição genética, como visto na síndrome do câncer gástrico difuso hereditário relacionado a mutações no gene *CDH1*.¹²

O tratamento é definido segundo o estadiamento tumoral, sendo recomendada a gastrectomia total ou parcial e linfadenectomia para tumores localizados e ressecáveis. A fim de reduzir o tamanho tumoral antes da cirurgia ou minimizar o risco de recidiva após, é indicada a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, respectivamente. Em quadros metastáticos mais avançados pode ser considerada a quimioterapia sistêmica, a qual ocorre por meio da combinação de drogas como platinas e fluoropirimidinas. Além disso, terapias-alvo e imunoterapia também se enquadram entre as possibilidades de abordagem terapêutica. Cuidados paliativos são considerados quando o estadiamento tumoral é avançado a ponto de tornar-se irreversível e as demais condições clínicas do paciente o impossibilitam de suportar dignamente os tratamentos curativos, tendo em vista a sua baixa chance de sucesso em casos muito avançados.¹²

Além da predisposição ao câncer gástrico, mutações em *CDH1* podem estar relacionadas a câncer de mama, câncer de ovário e pancreático.^{10, 11} Para a detecção e diagnóstico do câncer de mama é realizado o rastreamento com mamografia

periódica, biópsias e exames de imagem, importantes para determinar as margens tumorais e a extensão, sendo esta considerada para o estadiamento da doença. O tratamento pode incluir mastectomia preventiva, em casos de pacientes assintomáticos com histórico familiar de mutações preditoras, mastectomia total, após confirmação do câncer, ou cirurgia conservadora a depender do estadiamento. Também podem ser indicados a radioterapia e a quimioterapia, bem como terapia hormonal e terapias-alvo. O acompanhamento regular é de extrema importância para detectar precocemente recidivas e aumentar a chance de sucesso dos métodos de tratamento.¹³

Em relação ao câncer de ovário recomenda-se, para fins de diagnóstico e tratamento, a avaliação completa para determinar a extensão do tumor, incluindo exames de imagem e laboratoriais. Quando confirmado, a cirurgia tende a ser o tratamento primário para a maioria dos casos, com dissecação completa do tumor e avaliação de sua disseminação. O tratamento quimioterápico também pode ser considerado sobretudo em casos avançados da doença, além de terapias alvo como medicamentos direcionados a mutações específicas. O acompanhamento regular faz-se necessário para o monitoramento de possíveis recidivas.¹⁴

O diagnóstico e estadiamento de câncer pancreático deve ser pautado em uma avaliação completa para determinar a extensão do tumor, por meio de exames laboratoriais e de imagem. O tratamento primário é a intervenção cirúrgica, a fim de remover completamente a massa tumoral e identificar possíveis disseminações. A quimioterapia também é uma possibilidade, especialmente para casos de doença avançada, bem como terapias alvo, com medicamentos destinados a mutações específicas e, por fim, mas não menos importante, é o acompanhamento regular para monitorar recidivas.¹⁵

CONCLUSÃO

O CGDH é uma síndrome de tendência ao câncer associada a mutações no gene *CDH1*, responsável por codificar a proteína E-caderina, molécula incumbida de realizar a adesão celular e garantir a coesão epitelial. O comprometimento dessa proteína promove um crescimento irregular das células, facilitando o sucesso do desenvolvimento tumoral e o possível surgimento de carcinoma gástrico difuso, bem como de outras neoplasias como câncer de mama lobular. Nesse sentido, nota-se o quão importante é o aconselhamento genético e a identificação precoce do CGDH, em pacientes com mudanças em *CDH1*, devido à natureza silenciosa nas fases iniciais dessa neoplasia e por apresentar alta penetrância, seguindo um padrão de doença autossômica dominante.

A utilização de ferramentas como o *Family History Tool (Invitae)* permitiu a elaboração de um mapa detalhado da família, auxiliando na análise do histórico familiar da paciente e reconhecimento dos padrões de herança da doença. Somado a isso, plataformas como o *QCancer* possibilitam uma estimativa de risco individual, oferecendo uma visão da probabilidade de ter um câncer ainda não investigado. Por outro lado, o mecanismo *ASK2ME* forneceu estimativas que indicam que pacientes com mutação no gene *CDH1* têm um risco crescente de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, particularmente à medida que envelhecem. Este risco é consideravelmente maior em relação ao de mulheres não portadoras e à média populacional, destacando a importância da mutação genética na classificação de risco e na tomada de decisões clínicas.

Diante dos resultados observados, enfatiza-se a importância da aplicação de tecnologias direcionadas à genética do câncer para um diagnóstico mais certo e individualizado. A utilização dessas ferramentas no ambiente clínico pode potencializar a identificação de indivíduos com alto risco, garantindo um acompanhamento com diversos especialistas e a adoção de medidas de prevenção mais eficazes. Além disso, o acompanhamento de orientações fornecidas por instituições como a NCCN auxilia na padronização dos procedimentos e na melhoria do tratamento de pacientes com tendência genética ao CGDH.

Portanto, este estudo demonstra que a integração entre genética, tecnologia e práticas médicas baseadas em dados reais e concretos é fundamental para a evolução no tratamento e prevenção de neoplasias hereditárias. O aprimoramento contínuo de novos procedimentos de previsão e rastreamento genético poderá aumentar as opções de tratamento, favorecendo diagnósticos mais ágeis e um impacto grandemente transformador e positivo na vida dos pacientes.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 2025 Mar 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660 [cited 2025 Mar 12].
3. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0518 [citado em 2025 Mar 12].
4. Invitae. Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/> [citado em 2025 Mar 17].
5. Qcancer [Internet]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/> [citado em 2025 Mar 17].
6. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. Disponível em: <https://ask2me.org/> [citado em 2025 Mar 17].
7. Muslim M, et al. Aconselhamento genético precoce e detecção de mutação CDH1 em portadores assintomáticos melhoram a sobrevivência no câncer gástrico difuso. Outubro, 2018 [Internet]. Disponível em: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(18\)30328-3/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(18)30328-3/abstract) [citado em 2025 Mar 11].
8. Gregory SN, Davis JL. CDH1 and hereditary diffuse gastric cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2023 Jun;12(3):25. doi:10.21037/cco-23-36. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37303221 [citado em 2025 Mar 15].
9. Kumar S, Long JM, Ginsberg GG, Katona BW. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol*. 2019 Jun 21;25(23):2878-86. doi:10.3748/wjg.v25.i23.2878. PMID: 31249446; PMCID: PMC6589732 [citado em 2025 Mar 15].
10. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015 Jun;52(6):361-74. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094. Epub 2015 May 15. PMID: 25979631; PMCID: PMC4453626 [citado em 2025 Mar 15].
11. Decourtye-Espiard L, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(5):719-35. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.038. Epub 2023 Feb 4. PMID: 36740198 [citado em 2025 Mar 15].
12. National Comprehensive Cancer Network. Stomach Cancer [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=39> [citado em 2025 Mar 11].

13. National Comprehensive Cancer Network. Cancer guidelines [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients> [citado em 2025 Mar 17].
14. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=32> [citado em 2025 Mar 11].
15. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haider S, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009;18(9):1545-55 [citado em 2025 Mar 11].
16. Marcos P, Pinto de Sousa J. Cancro gástrico difuso hereditário: bases racionais para a gastrectomia total profilática. *Acta Med Port* [Internet]. 2014;27(5):616-22. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/am/v27n5/v27n5a03.pdf> [citado em 2025 Mar 12].



CAPÍTULO 9

CÂNCER DE MAMA E *BRCA2*: COMO A GENÉTICA MOLDA O RISCO E AS DECISÕES TERAPÊUTICAS

Nathalia Pinto Nascimento

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

Júlia Raposo Vieira Medeiros

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

Sofia Battaglia da Silva

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, no Brasil, e a principal causa de morte por neoplasias nessa população. **RELATO DE CASO:** M.S., mulher, 55 anos, aumento de volume bilateral, lesão irregular de 3cm, aumento nos linfonodos axilares e supraclaviculares. Irmã materna com mutação em *BRCA2* e câncer de mama aos 49 anos. Mãe com câncer de cólon aos 70 anos. **RESULTADOS:** Caso a mutação em *BRCA2* seja confirmada, a paciente tem risco de mais de 40% de desenvolver câncer de mama e mais de 20% de desenvolver câncer de ovário. **DISCUSSÃO:** Mutações genéticas, mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, fatores de risco, histórico familiar, personalização do tratamento, estadiamento, critérios para testes genéticos e acesso à saúde. **CONCLUSÃO:** O entendimento dos fatores envolvidos no aparecimento do câncer de mama possibilita uma condução mais eficaz dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA1* 1. *BRCA2* 2. Câncer de mama 3. Mutação genética 4. Predisposição hereditária 5.

BREAST CANCER AND *BRCA2*: HOW GENETICS SHAPE RISK AND THERAPEUTIC DECISIONS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common type of cancer among women in Brazil and the leading cause of cancer related death in this population. **CASE REPORT:** M.S., a 55-year-old woman, presents with bilateral volume increase, an irregular 3cm lesion, enlargement of axillary and supraclavicular lymph nodes, which are fixed and painful on palpation. Maternal sister with a *BRCA2* mutation and breast cancer at age 49. Mother had colon cancer at age 70. **RESULTS:** If the *BRCA2* mutation is confirmed, the patient has more than a 40% risk of developing breast cancer and more than a 20% risk of developing ovarian cancer. **DISCUSSION:** Genetic mutations, mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, risk factors, family history, personalized treatment, staging, criteria for genetic testing, and access to healthcare. **CONCLUSION:** The importance of understanding the factors involved in the onset of breast cancer, which allows for more effective management of this disease.

KEYWORDS: *BRCA* 1 1. *BRCA2* 2. Breast cancer 3. Genetic mutation 4. Hereditary predisposition 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo oncológico mais frequente entre as mulheres no Brasil, precedido apenas pelo câncer de pele do tipo não melanoma. Também é a principal causa de morte por neoplasias nessa população. Estima-se que, para cada ano do triênio 2023-2025, ocorram aproximadamente 73 mil novos casos no país,

com um risco estimado de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres. Embora a maioria dos casos seja esporádica, mutações hereditárias, como no gene *BRCA2*, aumentam significativamente a predisposição ao tumor, tornando essencial a identificação precoce e o acompanhamento especializado dessas pacientes. Dessa forma, a compreensão da epidemiologia do câncer de mama, incluindo seus fatores genéticos, é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de rastreamento, prevenção e tratamento.¹

As manifestações dessa doença são variadas, com diferentes comportamentos clínicos e morfológicos. A progressão da anormalidade celular pode ocorrer nos lóbulos e ductos mamários, incluindo hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Dentre os tumores invasivos, o carcinoma ductal infiltrante é o mais frequente, representando entre 80 e 90% dos casos. O principal sinal clínico é o surgimento de um nódulo mamário, geralmente indolor, de consistência endurecida e contornos irregulares, embora algumas lesões possam ser mais bem delimitadas e de textura branda. Outros sinais incluem alterações na pele, como edema com aspecto de “casca de laranja” e retração cutânea, além de modificações no mamilo, como inversão, ulceração e descamação. A secreção papilar espontânea e unilateral também pode estar presente, podendo ser transparente, rosada ou avermelhada. Além disso, podem ser identificados linfonodos palpáveis na axila, indicando possível comprometimento da drenagem linfática.²

Quando a análise se volta para aspectos genéticos, tem-se que o câncer de mama hereditário corresponde a cerca de 5% a 10% de todos os casos da doença, sendo o risco significativamente maior em indivíduos com histórico familiar positivo, especialmente quando há parentes de primeiro grau afetados.³

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17q21 e 13q13, respectivamente, estão entre as alterações genéticas mais comuns associadas à predisposição hereditária ao câncer de mama, desempenhando um papel fundamental na reparação do DNA por recombinação homóloga.³

Estima-se que essas mutações sejam responsáveis por aproximadamente 35% (*BRCA1*) e 25% (*BRCA2*) dos casos hereditários, com prevalência mais elevada em algumas populações específicas, como os judeus asquenazes. Além dessas, outras mutações em genes de alta penetrância, como *PTEN*, *TP53*, *CDH1* e *STK11*, e de penetrância moderada, incluindo *CHEK2*, *BRIP1*, *ATM* e *PALB2*, também estão implicadas no desenvolvimento da doença, pois afetam processos de reparo do DNA e controle do ciclo celular. Essas alterações genéticas estão associadas a diferentes subtipos moleculares do câncer de mama, influenciando suas características clínicas e resposta ao tratamento, o que representa um importante desafio na oncologia, devido ao seu impacto na incidência e mortalidade da doença.³

RELATO DE CASO

M.S., mulher de 55 anos, branca, com 1,60 m de altura e 82 kg, procurou atendimento médico apresentando histórico de um nódulo de rápida evolução e dor intensa na mama direita, com progressão nos últimos três meses. A paciente relatou que o nódulo aumentou progressivamente de tamanho, acompanhado de sinais clínicos como eritema e aumento do volume mamário, além de secreção serosa com odor fétido proveniente do mamilo da mama afetada. Também mencionou cansaço extremo e uma perda de peso não intencional de 5 kg no último mês. Em sua história ginecológica, a paciente teve menarca aos 11 anos e menopausa aos 52 anos, sem relato de uso de terapia hormonal. Não apresentou comorbidades associadas. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de mama em sua irmã materna, diagnosticada aos 49 anos e submetida a quimioterapia e mastectomia bilateral. A mutação germinativa *BRCA2* foi identificada na irmã. Sua mãe foi diagnosticada com câncer de cólon aos 70 anos, vindo a falecer aos 73 anos devido a complicações relacionadas à doença. No exame físico, observou-se mama direita significativamente aumentada, com pele espessada e característica de “casca de laranja”, além de linfonodos axilares e supraclaviculares aumentados, fixos e dolorosos à palpação. A mama esquerda, embora sem alterações evidentes, apresentou dor referida devido à pressão exercida pela mama afetada. A mamografia revelou mamas densas, com uma lesão irregular de 3 cm na mama direita (BIRADS-5), associada a microcalcificações difusas e aumento do volume bilateralmente.

RESULTADOS

Apesar da ausência de um diagnóstico, com o auxílio da ferramenta “ClinRisk” foi calculado o risco da paciente M.S desenvolver um câncer, tendo em vista os achados clínicos, como uma lesão irregular de 3 cm na mama direita (BIRADS-5) e o seu histórico familiar, como o caso de câncer de mama em parente de primeiro grau (irmã) aos 49 anos, a qual também apresentou mutação para o gene *BRCA2*. Abaixo (Quadro 1), ilustra-se a probabilidade da paciente não apresentar câncer (64,1%) e de desenvolver algum câncer (35,9%). De acordo com o quadro, a probanda apresenta um risco de 34,52% de desenvolver câncer de mama.⁴

Quadro 1: O quadro apresenta a probabilidade de a paciente M.S. desenvolver diferentes tipos de câncer, como mama, ovário, pulmão, entre outros. Com base nas informações obtidas, foi calculado o risco de desenvolver qualquer tipo de câncer (35,9%), sendo o câncer de mama o de maior destaque, com um risco significativo de 34,52%. Fonte: Plataforma Qcancer.⁴

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		64,1%
Qualquer câncer		35,9%
	seios	34,52%
	outro	0,83%
	sangue	0,15%
	colorretal	0,13%
	ovário	0,07%
	pulmão	0,06%
	gastroesofágico	0,05%
	pancreático	0,04%
	trato renal	0,03%
	uterino	0,02%
	cervical	0,01%

Além disso, a estimativa de risco também foi calculada pela ferramenta “Ask2Me”, por meio de gráficos que estimam a probabilidade de uma mulher de 55 anos desenvolver câncer até os 85 anos de idade. O gráfico (Figura 1) calcula a probabilidade de ela desenvolver câncer caso possua uma mutação no gene *BRCA2*.⁵

Analisando o gráfico, é possível concluir que a paciente apresenta um risco superior a 40% para câncer de mama e superior a 30% para câncer de ovário, o que representa um risco significativamente maior quando comparado ao de indivíduos sem a mutação no *BRCA2*, que apresentam cerca de 10% e menos de 5%, respectivamente.⁵

Assim, ao analisar o histórico familiar da paciente M.S, que possui uma irmã que teve câncer de mama aos 49 anos e apresentou mutação para *BRCA2*, e supondo que ela também possua essa mutação, sua chance de desenvolver câncer de mama e de ovário é alta, conforme ilustrado (Figura 1).⁵

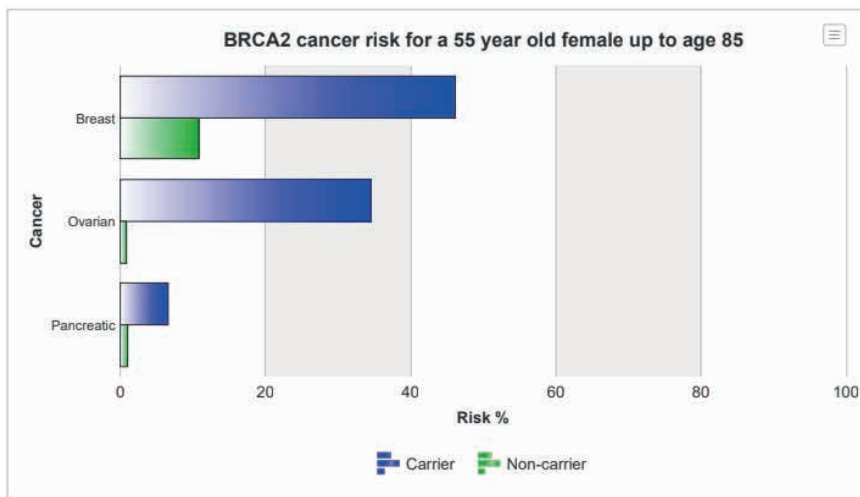


Figura 1: O gráfico apresenta o risco (na linha horizontal) de câncer de mama, ovário e pâncreas (na linha vertical) para uma mulher de 55 a 85 anos, mostrando as diferenças no desenvolvimento desses cânceres ao comparar a presença e a ausência da mutação no gene *BRCA2*. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pelas barras azuis, e as não portadoras, pelas barras verdes. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de mama e ovário em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (em torno de 40% e 20%, respectivamente) quando comparado às mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.⁵

Analisando os gráficos (Figura 2) e (Figura 3), é possível observar que o risco para câncer de mama e ovário aumenta proporcionalmente com o avanço da idade. Nota-se que, aos 80 anos, o risco para câncer de mama em uma paciente com mutação no *BRCA2* chega a 40%, enquanto em não portadores é em torno de 10% (Figura 2). Da mesma forma, o risco para câncer de ovário chega a aproximadamente 30% em portadores e é praticamente nulo em não portadores (Figura 3).⁵

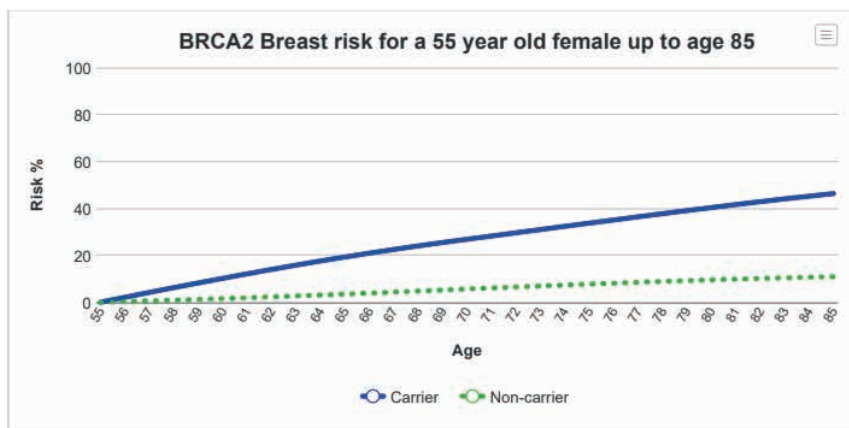


Figura 2: O gráfico apresenta o risco (eixo vertical) de câncer de mama em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela linha azul, e as não portadoras, pela linha pontilhada verde. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de mama em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (em torno de 40% aos 80 anos) quando comparado ao das mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.⁵

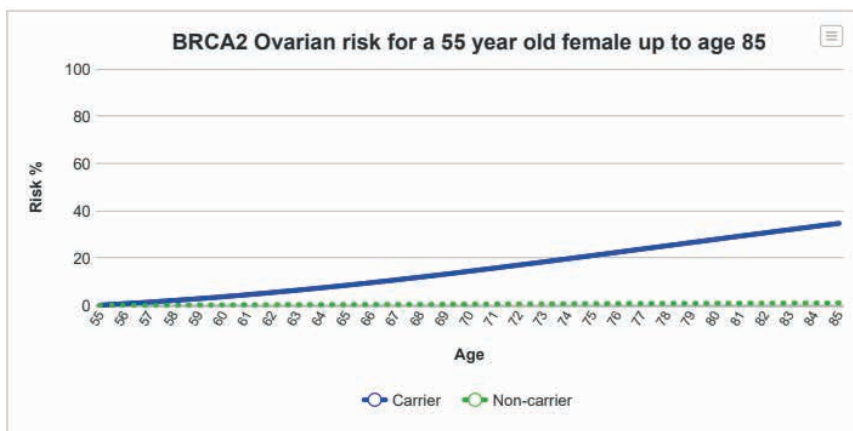


Figura 3: O gráfico apresenta o risco (linha vertical) de câncer de ovário em relação à idade (linha horizontal) para uma mulher de 55 a 85 anos, portadora da mutação no gene *BRCA2*, ilustrando o aumento do risco ao longo do envelhecimento. Mulheres portadoras da mutação *BRCA2* são representadas pela linha azul, e as não portadoras, pela linha pontilhada verde. O gráfico demonstra o aumento significativo do risco de câncer de ovário em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA2* (superior a 20% aos 80 anos) quando comparado ao das mulheres não portadoras. Fonte: Ask2Me.⁵

A ferramenta *BCRiskTool*, que ajuda a calcular o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama invasivo, forneceu o risco da paciente desenvolver câncer de mama ao longo da vida (11,8%), comparado ao risco médio das mulheres com a mesma idade, raça/etnia da paciente na população geral dos Estados Unidos (6,5%).⁶

Já a partir dos resultados obtidos com o modelo IBIS, a seção “Ten Year Risk” mostra o risco de desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos, na qual o da paciente representa 15,8% de chances, enquanto a média das mulheres representa 3,0%. A parte relacionada ao “Lifetime Risk” compara o risco ao longo da vida até os 85 anos de idade, na qual a paciente possui 34,2% de chances, ao passo que a média da população feminina é de 8,4% de chances. Esses dados indicam que a mulher tem um risco maior do que a média, mas que ela ainda tem 84,2% de chance de não desenvolver a doença nos próximos 10 anos.⁷

A construção do heredograma é uma ferramenta essencial na identificação de padrões hereditários de doenças, permitindo uma abordagem mais precisa no rastreamento, diagnóstico e prevenção do câncer. Para isso, utilizou-se a plataforma INVITAE (Figura 4), com base no quadro atual da paciente de 55 anos e com os achados encontrados na mamografia. Além disso, é imprescindível a investigação dos antecedentes familiares, pois o risco de câncer é amplamente baseado no histórico familiar. A presença de uma mutação germinativa no gene *BRCA2* em um parente de primeiro grau (irmã), diagnosticada com câncer de mama aos 49 anos, submetida a quimioterapia e mastectomia bilateral, em conjunto com o histórico de câncer de cólon na mãe aos 70 anos e o falecimento da progenitora aos 73 anos, reforçam a necessidade de uma análise genética detalhada.⁸

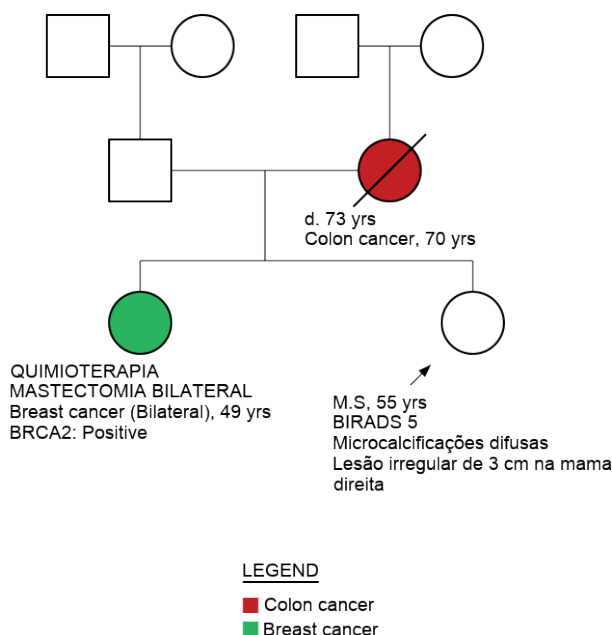


Figura 4: Heredograma da paciente M.S. Observa-se irmã diagnosticada com câncer de mama aos 49 anos e portadora da mutação germinativa *BRCA2* (círculo verde) e a mãe, diagnosticada com câncer de cólon aos 70 anos, falecendo aos 73 anos devido a complicações da doença (círculo vermelho cortado ao meio). Além disso, a probanda apresenta uma lesão de 3 cm na mama direita, classificada como BIRADS 5, com microcalcificações difusas (ainda não foi testada para mutações em *BRCA2*).

A sigla "yrs" apresentada na imagem é a abreviação de *years* (anos em inglês). Fonte: INVITAE.⁸

DISCUSSÃO

O câncer de mama é a principal causa de mortalidade feminina por câncer no mundo. Em países desenvolvidos, fica atrás apenas do câncer de pulmão como a maior causa de óbito. O carcinoma de mama pode ser esporádico ou hereditário (5% a 10% dos casos), sendo que, destes, 90% estão relacionados a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁹

O carcinoma de mama pode surgir devido a diversos fatores, como hormônios, com a proliferação celular e fatores de crescimento estimulados por estrógenos. Além disso, pode surgir por fatores genômicos, como a inativação dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, ambos envolvidos no câncer de mama e ovário hereditário. Esses genes estão relacionados ao reparo do DNA, evitando que a mutação persista; logo, uma mutação nesses genes predispõem ao surgimento de neoplasias. Ademais, pode surgir

pelo defeito no *TP53*, gene que codifica a proteína P53, a qual inibe a proliferação celular e estimula a apoptose, e também defeitos no *PTEN* (gene relacionado à divisão celular, por inibir a via PI3K-AKT), ambos são conhecidos como genes supressores de tumor. Além disso, o surgimento devido à amplificação do gene que codifica a proteína HER2 (receptor de membrana), a qual, quando superexpressa, faz com que haja uma divisão celular exagerada.⁹

O carcinoma de mama possui uma classificação morfológica, podendo ser *in situ* (sem invasão do estroma) ou invasivo (quando há invasão do estroma), e uma classificação molecular, podendo ser tumores luminais (que expressam receptores de estrogênio e progesterona), tumores HER2+, e tumores basais, conhecidos como triplo-negativos (que não expressam receptores para estrogênio, progesterona e HER2).⁹

O aparecimento de câncer de mama está relacionado a alguns fatores de risco, os quais podem ser considerados de risco elevado (quatro vezes maior), como: pessoas com mais de 50 anos e indivíduos de determinados países, como Estados Unidos, norte da Europa e Escandinávia. Além disso, possuir um histórico familiar de câncer, em especial entre parentes de primeiro grau, e um diagnóstico de câncer antes da menopausa. Outras condições que também estão envolvidas no aparecimento desse câncer são mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que aumentam significativamente a chance de desenvolver câncer, síndromes genéticas, como Li-Fraumeni e ataxia-telangiectasia, e a presença de hiperplasia atípica, especialmente quando associada a histórico familiar de câncer.⁹

Ademais, pode ser considerado como risco moderado (com risco de duas a quatro vezes maior): um histórico familiar de câncer de mama, independentemente do grau de parentesco; estímulo prolongado de estrogênio, como nos casos de nuliparidade, menarca muito cedo, menopausa tardia ou uma primeira gestação após os 35 anos; mulheres que já apresentaram câncer de ovário ou endométrio; mulheres que já foram expostas à radiação ionizante e presença de hiperplasia ductal usual.⁹

Outrossim, podem ser classificados como fatores de risco (risco de uma a duas vezes maior): reposição hormonal durante a menopausa, consumo de álcool, estatura elevada na adolescência, obesidade pós-menopausa e histórico de doenças benignas na mama.⁹

Além disso, o estilo de vida é um fator que deve ser considerado, visto que há variação na incidência do câncer de mama entre diferentes países, refletindo, assim, os fatores de risco modificáveis, como hábitos alimentares, obesidade, etilismo e sedentarismo. Isso é observado em países ocidentais, por exemplo, que apresentam uma relação entre a ocorrência de câncer de mama com o alto consumo de alimentos ricos em calorias, gorduras e lipídios, álcool e sedentarismo.⁹

Em relação ao estadiamento, utiliza-se o estadiamento anatômico, no qual são avaliados o tamanho do tumor (T), a presença de metástases em linfonodos (N) e à distância (M), além da utilização de marcadores biológicos (receptores hormonais e HER2). Isso permite que o médico compreenda o comportamento biológico do tumor. Dentro do estadiamento anatômico (TNM), os prefixos “c” correspondem ao estágio clínico e “p” ao estágio patológico.¹⁰

O estadiamento clínico do T classifica Tis como carcinoma ductal in situ, sem câncer invasivo, e T1 a T4, representando o tamanho do tumor, que varia de 2 cm a 5 cm ou mais. O T4 é subdividido em categorias: T4a, quando há envolvimento da parede torácica; T4b, quando há ulceração, nódulos satélites e/ou edema; T4c, quando há características de T4a e T4b simultaneamente; e T4d, quando há carcinoma inflamatório.¹⁰

O estadiamento clínico dos linfonodos axilares regionais (N) inicia-se com o prefixo “c” e varia de N0 a N3. N0 indica ausência de metástase nos exames; N1, metástases em linfonodos móveis de nível I-II; N2, subdividido em N2a (metástases para linfonodos fixos) e N2b (metástases em linfonodos mamários internos sem envolvimento dos axilares); N3, também subdividido em N3a (metástases para linfonodos infraclaviculares – nível III), N3b (metástases em linfonodos mamários internos associadas a linfonodos axilares) e N3c (metástases em linfonodos supraclaviculares). Quando a avaliação dos linfonodos regionais não for possível (categoria cNX), considera-se cN0, ou seja, inválida, exceto em pacientes que já passaram por dissecação axilar.¹⁰

Quanto ao estadiamento das metástases (M), há a categoria M0 (sem metástases distantes detectáveis), denominada cM0, pois pM0 é inválida; e M1 (com metástases à distância), classificada como estágio IV. pM1 é usada quando há metástases histologicamente comprovadas (>0,2 mm); cM1 é detectado clinicamente; e cM0 (+) indica ausência de metástases detectáveis clinicamente, mas com depósitos tumorais <2 mm no sangue, na medula óssea ou em tecidos nodais não regionais.¹⁰

Além do estadiamento anatômico, o estadiamento prognóstico também considera o grau do tumor, os receptores hormonais (ER, PR e HER2) e os resultados de painéis multigênicos.¹⁰

O tratamento do câncer de mama deve ter como objetivo garantir a qualidade de vida e a longevidade do paciente, estabelecendo sempre uma boa relação médico-paciente. Dentre os tratamentos, há o uso de bioflavonoides, que auxiliam na redução da produção de estrogênio, e uso de anticorpos anti-HER2, que bloqueiam a ação proliferativa da HER2. Além disso, o tratamento inclui quimioterapia, por exemplo, com quimioterápicos como Pemetrexede e Lobaplatina em casos de câncer metastático, radioterapia e cirurgia.¹¹

A realização de testes genéticos para a identificação de mutações que garantem uma maior suscetibilidade ao câncer de mama, como *BRCA2* possui diversos critérios, levando em consideração o histórico familiar da paciente, características individuais e ancestralidade, as quais foram resumidas abaixo (Quadro 2). A análise de tais aspectos, além de fornecerem tal indicação também auxiliam a garantir a individualidade do tratamento, mostrando possíveis predisposições aumentadas.^{12, 13}

Quadro 2: Principais critérios para indicação da realização de testes genéticos em pacientes para análise de mutações em genes com susceptibilidade para câncer de mama. Feito com Chat GPT.12- 14

Critérios	Descrição
Critérios gerais	• Indivíduos com qualquer parente de sangue com uma variante conhecida P/LP em um gene de suscetibilidade ao câncer • Indivíduos que atendem aos critérios abaixo, mas que testaram negativo em testes limitados anteriores (por exemplo, teste de gene único e/ou análise ausente de deleção ou duplicação) e estão interessados em realizar testes multigenes • Uma variante P/LP identificada em testes genômicos tumorais que tem implicações clínicas se também for identificada na linhagem germinativa • Para auxiliar na decisão sobre terapia sistêmica e cirúrgica • Indivíduo que atende aos critérios de teste da síndrome de Li-Fraumeni ou dos critérios de teste da CS/PHTS ou da síndrome de Lynch • Indivíduo de ascendência Ashkenazi judaica sem fatores de risco adicionais • Histórico pessoal de câncer endometrial seroso
Histórico familiar	≥1 parente de sangue próximo com qualquer um dos seguintes: • câncer de mama aos ≤50 anos • câncer de mama em homens • câncer de ovário • câncer de pâncreas • câncer de próstata com metástases, ou grupo de risco alto ou muito alto ≥3 diagnósticos de câncer de mama e/ou câncer de próstata (grau) no mesmo lado da família, incluindo o paciente com câncer de mama.
Idade	≤50 anos
Indicações para tratamento	• Para auxiliar nas decisões de tratamento sistêmico com inibidores de PARP para câncer de mama no contexto metastático • Para auxiliar nas decisões de tratamento adjuvante com olaparibe para câncer de mama HER2-negativo de alto risco
Patologia/histologia	• Câncer de mama triplo-negativo • Múltiplos cânceres primários de mama (sincrônicos ou metacrônicos) • Câncer de mama lobular com histórico pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso
Câncer de mama em homens	Presença
Ancestralidade	Indivíduos de ascendência judaica Ashkenazi.

No Brasil, boa parte da população depende do sistema público de saúde, o qual raramente oferta testes genéticos para a detecção de câncer. Além disso, há a falta de cobertura por planos de saúde para esses exames, geralmente onerosos, o que representa uma barreira econômica associada à discriminação socioeconômica. Para além desse contexto, os painéis genéticos geralmente estão concentrados em hospitais universitários de grandes zonas urbanas, e, conseqüentemente, limita o acesso em regiões rurais e periféricas porque dificulta o acesso e a realização de tais exames.¹⁵

Quanto ao bem-estar psíquico do paciente, transtornos mentais - como a depressão e a ansiedade - contribuem para a desistência do tratamento e para a falta de realização dos testes genéticos, uma vez que favorecem uma percepção distorcida do risco referente à investigação da doença, devido a uma fragilidade emocional.¹⁵

Culturalmente, muitos atribuem a ocorrência de câncer na família a fatores associados ao destino, à sorte ou a crenças espirituais, o que pode levar ao desconhecimento sobre a existência de testes genéticos para avaliar a predisposição à doença. A diversidade cultural, religiosa e econômica brasileira pode influenciar a forma de compreensão e aceitação do aconselhamento genético ao gerar barreiras adicionais ao acesso e à efetividade dos serviços de saúde relacionados às síndromes neoplásicas hereditárias, como a do gene *BRCA2*.¹⁵

Por fim, indivíduos transgêneros, não binários e de gênero diverso enfrentam barreiras significativas no acesso a cuidados de saúde, entre as quais estão o estigma, a discriminação e as dificuldades no acesso a serviços preventivos adequados. Há uma carência de educação formal sobre o cuidado dessa população no sistema de saúde, especialmente em relação ao rastreamento de câncer, pois pesquisas são necessárias para compreender os efeitos dos hormônios de afirmação de gênero e bloqueadores da puberdade na predisposição hereditária ao câncer e nas estratégias preventivas mais adequadas. É fundamental garantir a privacidade e a proteção dessas populações em pesquisas clínicas, para assegurar abordagens éticas e seguras.¹³

No caso da paciente, a realização de testes genéticos para investigação da mutação de genes de susceptibilidade no desenvolvimento de câncer de mama é indicada, uma vez que seu contexto coincide com critérios mencionados anteriormente, sendo eles o histórico familiar de um parente próximo, ou seja, sua irmã materna com diagnóstico de câncer de mama com menos de 50 anos e a pelo fato desta apresentar a mutação no gene *BRCA2*, o que aumenta a probabilidade de a paciente também possuí-lo.^{12, 13}

A conduta para o caso específico da paciente - com base em sua idade maior de 30 anos, com sinais palpáveis, alterações na pele (espessada e característica de "casca de laranja"), além de massas aumentadas em linfonodos axilares e lesão

classificada como BI-RADS 5 - tem como primeira necessidade a realização de biópsia da lesão, mais especificamente do tipo de fragmento com agulha grossa ou *core biopsy*. A partir do resultado da análise histopatológica, as atitudes mais direcionadas devem ser tomadas. Caso a lesão seja considerada benigna e concorde com os achados dos exames de imagem, deve ser feito o acompanhamento por um período entre seis e doze meses. Se durante esse tempo ela se mantenha estável, apenas prossegue-se com o acompanhamento. Já caso haja alteração, apresente resultado não conclusivo ou discorde com os exames de imagem anteriores, ocorre indicação para uma excisão cirúrgica.^{12,13,16,17}

Existe também a possibilidade de realização da salpingo-ooforectomia e de uma mastectomia profilática, a qual remove quantidade de tecido suficiente para redução do risco de um possível desenvolvimento de câncer de mama. No caso da paciente, como analisado pela ferramenta *iprevent*, reduziria-se o risco para 1,6%.¹⁸

Por fim, alternativas menos invasivas seriam manutenção de um estilo de vida saudável, com atividade física, redução do consumo de álcool e busca de manutenção o peso dentro dos parâmetros de Índice de Massa Corporal (IMC) normais, já que o da paciente é de 32,03, enquadrando-se em obesidade grau I e esse fator contribui para uma maior inflamação no organismo, podendo corroborar para o desenvolvimento do câncer. O uso de medicações redutoras de risco, como o tamoxifen, o qual, por ser um modulador seletivo do receptor de estrógeno, reduz os efeitos desse hormônio na mama da paciente, o que também reduz o seu risco em 5,6%.¹⁸

CONCLUSÃO

O câncer de mama está entre as principais causas de morte entre as mulheres no mundo inteiro, o que torna importante o entendimento dos fatores envolvidos em seu aparecimento, como os ambientais, hormonais e genéticos. Ele apresenta diferentes comportamentos clínicos e morfológicos e, apesar de ser predominantemente esporádico, pode estar associado a predisposições genéticas, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que aumentam, significativamente, o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário.

Nesse sentido, o uso de ferramentas como o heredograma, plataformas de cálculos de risco e estadiamento, associadas a uma análise genética e clínica, contribui para uma abordagem terapêutica personalizada.

Essas ferramentas permitem uma conduta orientada, ao auxiliarem nas escolhas de prevenção, rastreamento e tratamento, além da quantificação do risco do paciente, que apresentou um risco superior a 34% para câncer de mama, segundo a ferramenta "*ClinRisk*".

No caso da paciente discutida, destaca-se a importância da investigação da mutação *BRCA2*, devido ao histórico familiar e aos sinais clínicos relevantes, como ilustrado no heredograma gerado pela plataforma “INVITAE”.

Por se referir a um fator genético hereditário, há uma probabilidade maior da presença dessa mutação, que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário, além de influenciar o tipo de tumor, impactando, assim, a escolha da conduta.

Caso a mutação seja confirmada, recomenda-se a mastectomia profilática, que reduz o risco de câncer de mama, conforme calculado pela ferramenta “iPrevent”, além da salpingo-ooforectomia, com o objetivo de diminuir as chances de desenvolvimento de câncer de ovário.

Posto isso, tais condutas e ferramentas possibilitam um acompanhamento e estratégias personalizadas baseadas em informações individuais, as quais permitem uma condução e um tratamento mais eficazes para essa doença.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Controle do Câncer de Mama [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/dados-e-numeros>
2. Controle do Câncer de Mama [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>
3. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research/Chinese journal of cancer research [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 mar.18];35(6):565–83.Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10774137/>

4. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>. Acesso em: 01 mar. 2025.

5. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>. Acesso em: 01 mar. 2025.

6. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Disponível em: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>. Acesso em: 01 mar. 2025.

7. Ikonopedia. IBIS Risk Assessment Tool v8.0b. Disponível em: <https://ibis.ikonopedia.com/>. Acesso em: 18 abr. 2025.

8. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>. Acesso em: 01 mar. 2025.

9. Filho GB. Bogliolo-Patologia. (10a edição). Guanabara Koogan: Grupo GEN; 2021.

10. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health*. 2021 Jun 24;17(3):234-238. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3.

11. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.

12. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024 Breast cancer, screening and diagnosis. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=2&id=1421. Acesso em: 2 mar. 2025.

13. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients: Breast cancer, screening and diagnosis. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=patients&id=66. Acesso em: 2 mar. 2025.

14. OpenAI. ChatGPT [Internet]. 2025 [citado em 4 abr. 2025]. Disponível em: <https://chat.openai.com/>

15. FLORES, Joathan. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEOPLÁSICAS HEREDITÁRIAS POR TESTES GENÉTICOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: UMA REVISÃO. 2024. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia) - UTFPR, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2024. Disponível em: <https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/34878/1/desafiodiagnosticosindromesneoplasicas.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2025.

16. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2025 Genetic testing for hereditary breast, ovarian, pancreatic and prostate cancers. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545>. Acesso em: 2 mar. 2025.

17. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 1.2025 Breast Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Acesso em: 2 mar. 2025.

18. iPrevent. iPrevent Risk Evaluation [Internet]. Disponível em: <https://iprevent.net.au/>. Acesso em: 2 mar. 2025.



C A P Í T U L O 10

HERDEIROS DO RISCO: O PAPEL DA GENÉTICA NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Brayhan Cristofer Costa Mello

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

Gabriel de Rezende Teixeira Bedim Jana

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

Guilherme Maia Chaves

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

Fabio Henrique Wanzeler Carvalho

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre mulheres e uma causa preponderante de mortalidade oncológica. Sua crescente incidência destaca a importância do aprimoramento das estratégias de rastreamento e tratamento. **RELATO DE CASO:** L.A., 67 anos, apresenta nódulo palpável na mama direita, dor localizada e secreção serosa. História familiar de câncer de ovário (irmã materna com mutação *BRCA1*) e câncer de endométrio (mãe). Mamografia com lesão BIRADS-4. **RESULTADOS:** Foi elaborado o heredograma da paciente. Ferramentas como *QCaner*, *iPrevent* e *Cancer Risk Assessment Tools* estimaram risco de câncer de mama. **DISCUSSÃO:** Fatores genéticos e ambientais influenciam o câncer de mama. Mutações *BRCA1/BRCA2* justificam testes genéticos para identificar indivíduos predispostos. Pacientes *BRCA1* podem optar por rastreamento intensificado ou medidas preventivas, como mastectomia bilateral e salpingo-ooforectomia. **CONCLUSÃO:** A oncogenética e ferramentas digitais aprimoram a estratificação de risco e personalizam a abordagem ao câncer de mama hereditário.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Câncer de mama 2. Ferramentas de Rastreamento 3. Manejo Clínico 4. Neoplasias da mama 5.

HEIRS OF RISK: THE ROLE OF GENETICS IN BREAST CANCER SCREENING

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the most common neoplasm among women and a leading cause of cancer mortality. Its increasing incidence highlights the need for improved screening and treatment strategies. **CASE REPORT:** L.A., 67 years old, presents with a palpable nodule in the right breast, localized pain, and serous discharge. Family history includes ovarian cancer (maternal sister with *BRCA1* mutation) and endometrial cancer (mother). Mammography revealed a BIRADS-4 lesion. **RESULTS:** A pedigree was constructed for the patient. Risk assessment tools such as *QCaner*, *iPrevent*, and *Cancer Risk Assessment Tools* estimated her breast cancer risk. **DISCUSSION:** Breast cancer is influenced by genetic and environmental factors. *BRCA1/BRCA2* mutations justify genetic testing for identifying at-risk individuals. *BRCA1*-positive patients may consider intensified screening or preventive measures, such as bilateral mastectomy and salpingo-oophorectomy. **CONCLUSION:** Oncogenetics and digital tools enhance risk stratification and personalize the approach to hereditary breast cancer.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. Screening Tools 3. Clinical Management 4. Breast Neoplasms 5.

INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna mais frequente em todo mundo entre as mulheres é o câncer de mama, que representa uma das principais causas de mortalidade oncológica.¹ A incidência da doença vem aumentando progressivamente, o que reforça a indispensabilidade de aprimoramento das estratégias de rastreamento, profilaxia e tratamento. No Brasil, estima-se que sejam diagnosticados mais de 73 mil novos casos de câncer de mama a cada ano entre 2023 e 2025, evidenciando, assim, sua relevância epidemiológica e o impacto na saúde pública.²

A identificação das mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* revolucionou a compreensão da predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário. As mulheres portadoras dessas mutações apresentam um risco significativamente elevado para o desenvolvimento dessas neoplasias ao longo da vida. Estudos indicam que a mutação no *BRCA1* está associada a um risco de até 72% para câncer de mama, enquanto a mutação no *BRCA2* pode elevar esse risco para 69%. Além disso, tumores decorrentes de alterações no *BRCA1* tendem a ser triplo-negativos, caracterizados por comportamento biológico agressivo e opções terapêuticas limitadas.^{2,3}

A história reprodutiva e fatores hormonais também exercem papel relevante na predisposição ao câncer de mama. Características como menarca precoce, menopausa tardia e doenças ginecológicas associadas a alterações hormonais podem contribuir para o aumento do risco.³ Nesse contexto, a testagem genética e o aconselhamento oncológico tornaram-se ferramentas fundamentais na identificação precoce de indivíduos de alto risco, permitindo a implementação de medidas preventivas e terapêuticas mais eficazes.⁴

O manejo clínico de pacientes com suspeita de síndromes de predisposição hereditária exige um seguimento rigoroso, incluindo exames de rastreamento, avaliação periódica e, em alguns casos, intervenções profiláticas, como a mastectomia redutora de risco e a salpingo-ooforectomia.¹ Esta abordagem personalizada, baseada no perfil genético e na história clínica da paciente, permite otimizar o prognóstico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de seus familiares. Este capítulo explora a importância da oncogenética na tomada de decisão clínica, enfatizando as estratégias de prevenção e rastreamento para indivíduos com um risco maior de serem afetados.⁴

RELATO DE CASO

L.A., mulher de 67 anos, negra, com 1,65 m de altura e 72 kg, apresentou-se com queixa de nódulo palpável na mama direita, associado a dor localizada, detectada há cerca de quatro meses. A paciente relatou que o nódulo cresceu progressivamente, com retração do mamilo e secreção serosa. Refere histórico de menarca aos 10 anos e menopausa aos 62 anos, além de múltiplos episódios de dismenorreia intensa e menorragia na juventude. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de ovário em sua irmã materna, diagnosticada aos 50 anos, com mutação germinativa no gene *BRCA1* identificada durante o tratamento. Sua mãe foi diagnosticada com câncer de endométrio aos 63 anos e faleceu de infarto do miocárdio aos 75 anos. A paciente não possui histórico de uso de hormônios exógenos ou outras comorbidades significativas além da hipertensão arterial, controlada com medicação. Ao exame físico, foi palpado um nódulo de aproximadamente 4 cm na mama direita, de consistência endurecida, bordas irregulares e aderido à pele, com evidência de retração do mamilo e secreção serosa. O exame axilar revelou linfonodos palpáveis, fixos. A mamografia mostrou uma lesão assimétrica e densa, com retrações associadas (BIRADS-4).

RESULTADOS

*Invitae Family History Tool*⁵ é uma ferramenta virtual que permite a construção e compartilhamento de heredogramas familiares. Essa abordagem facilita a sistematização da história familiar, sobretudo no que tange à transmissão de genes e patologias hereditárias.⁵

Com base em informações extraídas do caso clínico apresentado, e a partir do uso desta ferramenta, foi elaborado um heredograma familiar para a paciente L.A. (Figura 1).⁵

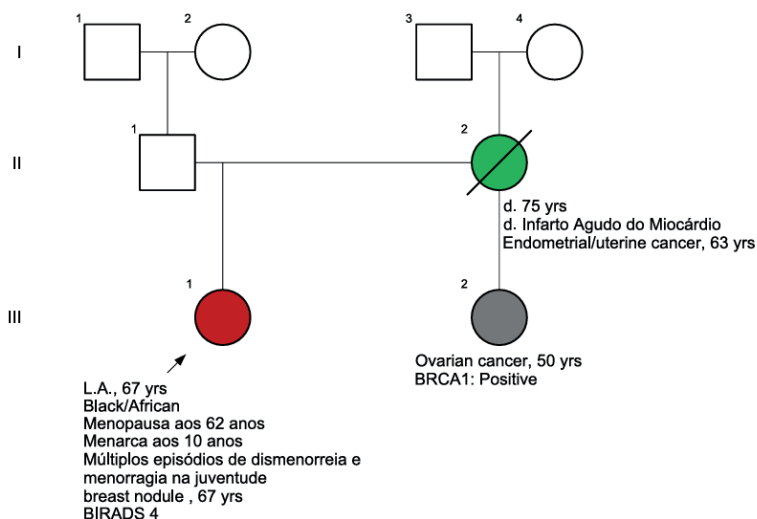


Figura 1. Heredograma da paciente L.A. Paciente negra do sexo feminino apresenta nódulo de mama classificação BIRADS 4 na mama direita. Informações semióticas: a consistência do nódulo é endurecida e suas bordas irregulares; revela adesão à pele e associação com retração de mamilo e secreção serosa. Linfonodos axilares palpáveis e fixos. História pessoal de menarca aos 10 anos e menopausa aos 62 anos, além de episódios múltiplos de dismenorreia e menorragia durante a juventude. Irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos, além de mutação confirmada em *BRCA1*. Mãe portadora de câncer de endométrio faleceu aos 75 anos vítima de infarto agudo do miocárdio. Black/African (Negra/Africana); *BRCA2*: Positive (*BRCA2*: Positivo); Breast cancer (Câncer de mama); breast nodule (nódulo de mama); Endometrial/uterine cancer (Câncer de endométrio/útero); Ovarian cancer (Câncer de ovário); yrs (anos). Fonte: *Invitae Family History Tool*.⁵

Ademais, foi calculado o risco da paciente L.A. apresentar diferentes tipos de câncer, com base nas suas informações clínicas. Para tanto, foi utilizada a calculadora QCaner⁶, que combina algoritmos de forma a determinar a probabilidade de um câncer não previamente diagnosticado (Quadro 1).⁶

Quadro 1. Risco de câncer atual para a paciente L.A., calculado a partir dos dados clínicos expressos no caso. Estão sistematizados no quadro os percentuais correspondentes ao risco do desenvolvimento de diversos tipos de câncer, sendo o com maior risco nos seios (mama).

Fonte: QCancer.⁶

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		15,19%
Qualquer câncer		84,81%
	seios	84,5%
	outro	0,11%
	ovário	0,11%
	sangue	0,02%
	colorretal	0,02%
	gastroesofágico	0,01%
	pulmão	0,01%
	pancreático	0,01%
	trato renal	0,01%
	uterino	0,01%
	cervical	0%

Sendo assim, o algoritmo encontrou um risco de 84,81% de um câncer atual. Desse percentual, 84,5% é representado pelo risco de câncer de mama e 0,31% corresponde às demais neoplasias. Em outras palavras, a cada 100 indivíduos com dados clínicos iguais aos extraídos da paciente L.A., 84,81 possuem câncer de algum tipo.⁶

Além disso, foi calculado o risco de um indivíduo com mesma idade e sexo da paciente L.A. apresentar algum câncer não diagnosticado. A partir disso, foi possível obter a razão risco relativo para a paciente L.A (Quadro 2).⁶

Quadro 2. Risco relativo de câncer para a paciente L.A. O quadro mostra o risco absoluto de câncer para a paciente L.A. e para uma outra mulher qualquer com 67 anos. O risco de a paciente L.A. apresentar algum tipo de câncer é 59,7 vezes maior do que o de uma outra mulher com 67 anos. Fonte: QCancer.⁶

Sua pontuação [®]	
Sua pontuação QCancer	84,81%
A pontuação de uma pessoa típica com a mesma idade e sexo	1,42% [*]
Risco relativo ^{**}	59,7

A ferramenta iPrevent⁷ foi criada para estimar o risco de desenvolvimento de câncer de mama em diferentes estágios da vida e, dessa forma, guiar a tomada de decisão no que tange à prevenção da doença. Para determinar a estimativa, o algoritmo utiliza dados clínicos provenientes do histórico pessoal e familiar do paciente.⁷

Entretanto, além de funcionar como uma calculadora de risco, a plataforma fornece um relatório com orientações personalizadas de exames, terapias medicamentosas e mudanças no estilo de vida. Isso facilita o processo de educação em saúde e viabiliza que pacientes possam discutir de forma mais informada com seus médicos acerca das melhores estratégias de prevenção e manejo dos riscos.⁷

Foi calculado o risco do desenvolvimento de câncer de mama para a paciente L.A. nos próximos 10 anos (Figura 2), bem como o risco de desenvolver a doença em algum momento da vida (Figura 3). As probabilidades foram comparadas ao risco médio referente a uma mulher de mesma idade.⁷

O gráfico (Figura 4) expressa o risco de câncer de mama em função da idade para a paciente L.A. em comparação com o risco populacional referente à média das mulheres de mesma idade.⁷

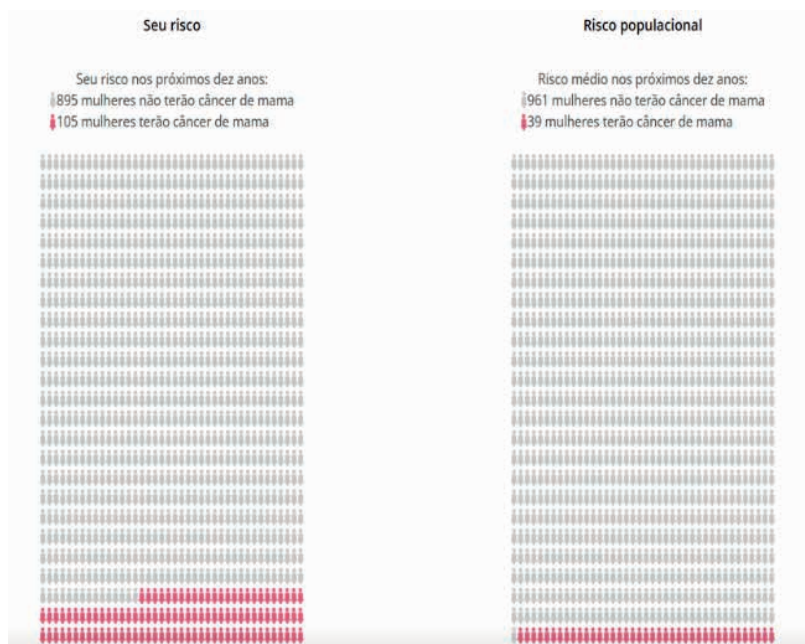


Figura 2. Pictograma comparando o risco de a paciente L.A. desenvolver câncer de mama nos próximos 10 anos (10,5%) com o risco populacional referente à média das mulheres de mesma idade (3,9%). Fonte: iPrevent.⁷

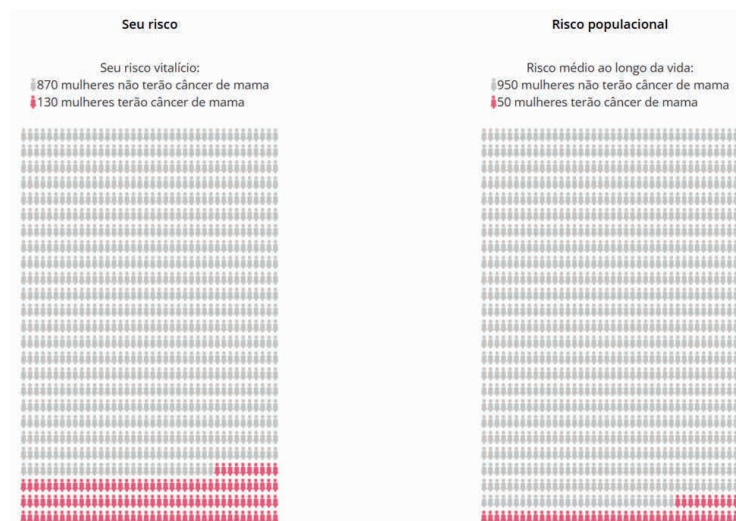


Figura 3. Pictograma comparando o risco de a paciente L.A. desenvolver câncer de mama em algum estágio da vida (risco vitalício de 13%) com o risco populacional referente à média das mulheres de mesma idade (risco vitalício de 5%). Fonte: iPrevent.⁷

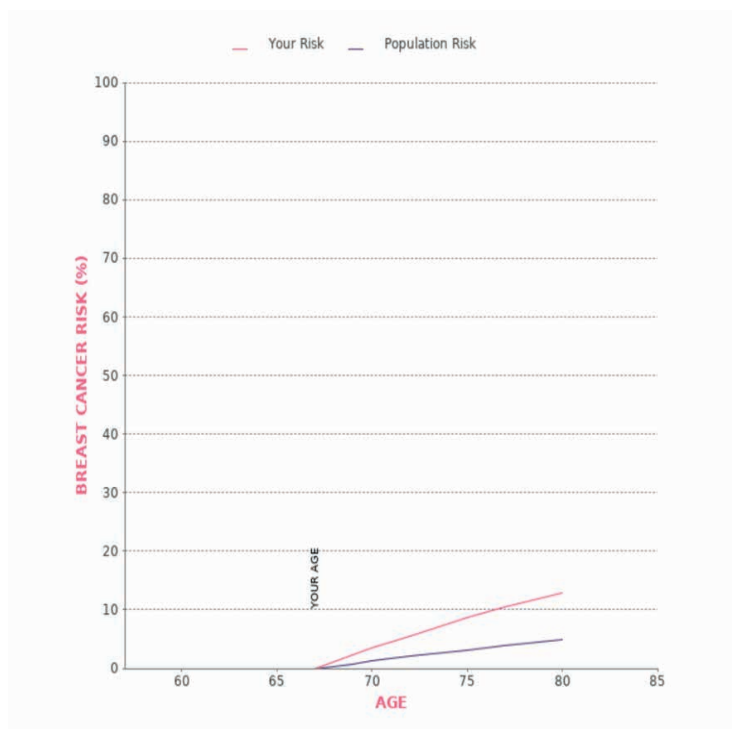


Figura 4. Gráfico comparando o risco de a paciente L.A. desenvolver câncer de mama ao longo da vida em comparação com o risco populacional referente à média das mulheres de mesma idade. As probabilidades variam conforme a idade. Age (Idade); Breast cancer risk (Risco de câncer de mama); Population risk (Risco populacional); Your age (Sua idade); Your risk (Seu risco). Fonte: iPrevent.⁷

A *Cancer Risk Assessment Tools*⁸ é outra ferramenta virtual útil para o cálculo do risco de um câncer não diagnosticado. A partir dela, é possível reconhecer o valor preditivo positivo (PPV) de uma característica clínica para câncer de mama, isto é, a capacidade de se prever o diagnóstico da doença conhecendo os dados clínicos da paciente, que devem ser associados à sua idade.⁸

Estão expressos na imagem (Figura 5) os dados levados em consideração nessa análise, individualmente e em combinação, com seus respectivos PPVs para câncer de mama.⁸

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

Figura 5. Valores preditivos positivos para câncer de mama associados à combinação de dados clínicos (linha) e idade (coluna). A paciente L.A. está na faixa etária entre 60 e 69 anos; apresenta todos os fatores de risco listados no quadro, o que lhe configura um alto risco de câncer de mama subjacente. Age (idade); years (anos); risk as a single symptom (risco como um único sintoma); breast pain (dor na mama); nipple discharge (secreção mamilar); nipple retraction (retração do mamilo); breast lump (nódulo na mama); breast lump/pain (nódulo/dor na mama). Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁸

DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma neoplasia originada pela proliferação descontrolada das células epiteliais da mama, podendo se desenvolver nos ductos mamários ou lóbulos mamários, sendo o carcinoma ductal e o carcinoma lobular os subtipos mais comuns. A doença pode permanecer localizada ou evoluir para formas invasivas, atingindo linfonodos regionais e órgãos distantes. O estadiamento do câncer de mama é realizado pelo sistema TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase), considerando o tamanho do tumor primário, o envolvimento linfonodal e a presença de metástases.¹⁴

A paciente relatada, apresentou um nódulo mamário de aproximadamente 4 cm, endurecido, com bordas irregulares, aderido à pele e com retração do mamilo. A mamografia revelou uma lesão densa e assimétrica, classificada como BIRADS-4. O histórico familiar é significativo para cânceres ginecológicos, incluindo sua irmã materna, diagnosticada com câncer de ovário aos 50 anos e portadora de mutação

germinativa no gene *BRCA1*, e sua mãe, diagnosticada com câncer de endométrio aos 63 anos. Esse contexto sugere uma possível predisposição hereditária ao câncer de mama.⁴

O câncer de mama hereditário está fortemente associado a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que desempenham papel essencial na reparação do DNA. Mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1* possuem um risco de até 72% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, enquanto aquelas com mutação no *BRCA2* apresentam um risco de até 69%.³ Além disso, tumores associados ao *BRCA1* tendem a ser triplo-negativos, enquanto os associados ao *BRCA2* frequentemente expressam receptores hormonais². No caso da paciente, a mutação familiar no *BRCA1* justifica a necessidade de testagem genética para confirmação do risco hereditário.⁹

A ferramenta *QCancer* foi utilizada para estimar o risco atual de câncer na paciente, indicando uma probabilidade de 84,81% de neoplasia ainda não diagnosticada, sendo o câncer de mama o mais provável.⁵ Além disso, a ferramenta *iPrevent* estimou um risco de 10,5% de desenvolvimento de câncer de mama nos próximos 10 anos, comparado ao risco populacional de 3,9%, e um risco vitalício de 13%, enquanto a média populacional é de 5%.⁶ Esses achados reforçam a importância de um acompanhamento rigoroso e estratégias preventivas.⁴

O tratamento do câncer de mama é personalizado, sendo definido de acordo com o estadiamento da doença e as particularidades biológicas do tumor. As principais modalidades terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia e tratamento sistêmico.⁴ Pacientes com mutação no *BRCA1* podem se beneficiar de inibidores de PARP, como Olaparibe e Talazoparibe, que aumentam a sobrevida livre de progressão.³ Esses inibidores bloqueiam a enzima PARP, que é crucial para o reparo de quebras no DNA. Isso impede o reparo de danos celulares, levando à morte das células tumorais, especialmente em tumores com mutação no *BRCA1*, que já apresentam falhas em mecanismos de reparo do DNA.¹⁰

Além disso, esses medicamentos podem aumentar a resposta imunológica ao tumor, gerando mais mutações e neoantígenos que ativam o sistema imunológico, tornando o tumor mais vulnerável. Esse processo pode estimular a produção de proteínas que recrutam células do sistema imunológico, como linfócitos T, para o microambiente tumoral. Com isso, há um aumento da imunogenicidade do tumor, o que pode potencializar a eficácia do tratamento. Estudos também indicam que a combinação de inibidores de PARP com terapias imunológicas, como os inibidores de PD-1, pode melhorar ainda mais a sobrevida dos pacientes ao reforçar a resposta imune contra o tumor.¹⁰

Em casos de tumores triplo-negativos, a quimioterapia com platinas, como carboplatina e cisplatina, pode ser uma opção eficaz.³ O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é caracterizado pela ausência de receptores hormonais e HER2¹¹, sendo frequentemente do subtipo basal-like², que apresenta um comportamento

agressivo. No entanto, responde bem à quimioterapia, sendo tratável com regimes neoadjuvantes e adjuvantes. Já os tumores com mutação *BRCA* possuem deficiência no reparo do DNA pelo sistema de recombinação homóloga, tornando-se particularmente sensíveis a agentes que induzem danos ao DNA, como quimioterápicos à base de platina e inibidores de PARP. Essa abordagem terapêutica não é amplamente utilizada em tumores triplo negativos sem mutação *BRCA*, pois sua eficácia está diretamente relacionada à incapacidade dessas células de reparar danos ao DNA.¹⁰

A realização de testes genéticos para *BRCA1/BRCA2* enfrenta desafios psicológicos, socioeconômicos e profissionais. O medo do diagnóstico pode desencadear ansiedade e depressão, enquanto o alto custo dos exames e a disponibilidade limitada no sistema público dificultam o acesso.² Além disso, indivíduos com predisposição genética podem sofrer discriminação no mercado de trabalho e na obtenção de seguros. Portanto, é essencial que políticas públicas garantam acesso equitativo à testagem e protejam contra discriminação genética.⁹

Diante do risco elevado, o seguimento da paciente deve incluir mamografia anual e ressonância magnética para rastreamento precoce, além de considerar terapias preventivas. O uso de moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como tamoxifeno, pode reduzir em até 50% o risco de câncer de mama em mulheres de alto risco.⁴ Em casos de mutação confirmada, cirurgias profiláticas, como mastectomia redutora de risco e salpingo-ooforectomia bilateral, podem reduzir significativamente a probabilidade de câncer de mama e ovário.⁹

A paciente apresenta um quadro clínico e familiar sugestivo de predisposição hereditária ao câncer de mama, reforçado por diversas ferramentas presentes nos resultados. A testagem genética é essencial para confirmar a presença de mutação e definir estratégias terapêuticas e preventivas. O aconselhamento genético também é fundamental para garantir que a paciente compreenda os riscos e as opções disponíveis, além de possibilitar a avaliação de familiares que possam compartilhar da mesma predisposição genética. O manejo deve ser multidisciplinar, visando não apenas o tratamento oncológico, mas também a prevenção, o suporte psicológico e a mitigação das barreiras socioeconômicas envolvidas na testagem genética.¹²

Portanto, a abordagem do câncer de mama deve ser ampla e individualizada, considerando tanto os fatores genéticos quanto os hábitos de vida e outras influências ambientais.² A realização de exames regulares, como mamografia, ultrassonografia mamária e ressonância magnética, desempenha um papel essencial na detecção precoce da doença.¹ Além disso, a utilização de fármacos que possam reduzir o risco, como os moduladores do receptor de estrogênio e os inibidores de aromatase, deve ser avaliada de acordo com o perfil de risco de cada paciente.⁴ A decisão pela realização de cirurgias profiláticas deve ser cuidadosamente discutida com a paciente, considerando seus benefícios e impactos na qualidade de vida.⁹

A crescente incorporação de tecnologias digitais na avaliação do risco de câncer, aliada ao avanço das pesquisas genéticas, proporciona um cenário mais promissor para a personalização do cuidado oncológico.⁶ Estratégias como o uso de heredogramas para mapear padrões familiares e a análise de painéis genéticos ampliados permitem uma melhor estratificação de risco, beneficiando tanto os pacientes quanto seus familiares.⁵ O fortalecimento das políticas públicas e a ampliação do acesso à testagem genética e ao aconselhamento oncológico são essenciais para garantir um manejo mais equitativo e eficaz do câncer de mama hereditário.¹² Dessa forma, torna-se possível não apenas otimizar o prognóstico e a sobrevida das pacientes, mas também oferecer uma abordagem preventiva mais efetiva para indivíduos em risco.³

CONCLUSÃO

O câncer de mama continua sendo um desafio significativo para a saúde pública, especialmente devido ao seu impacto epidemiológico e ao risco aumentado em portadores de mutações germinativas em genes como *BRCA1* e *BRCA2*. A evolução das estratégias de rastreamento e prevenção tem possibilitado abordagens mais individualizadas, permitindo uma identificação precoce dos indivíduos com maior predisposição ao desenvolvimento da doença.

Nesse contexto, ferramentas digitais como: *Qcancer*, *iPrevent*, *Invitae Family History Tool*, *Cancer Risk Assessment Tools*, foram essenciais para prever o risco de câncer de mama subjacente na paciente L.A. do caso em questão. Trata-se de um quadro sugestivo de câncer de mama hereditário, face ao qual são prementes a testagem e o aconselhamento genéticos, bem como a implementação de medidas profiláticas e terapêuticas, se confirmado o diagnóstico.

A oncogenética transformou a compreensão sobre a hereditariedade do câncer, viabilizando intervenções personalizadas e potencialmente redutoras da mortalidade. Pacientes portadores de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* podem se beneficiar de um acompanhamento rigoroso, com exames de rastreamento frequentes e, quando indicado, medidas profiláticas como mastectomia redutora de risco e salpingo-ooforectomia. Além disso, a detecção dessas mutações tem implicações não apenas para a paciente diagnosticada, mas também para seus familiares, que podem ser orientados quanto ao risco genético e às condutas preventivas adequadas.

A análise dos fatores hormonais e reprodutivos também se mostra essencial no manejo do câncer de mama, uma vez que características como menarca precoce, menopausa tardia e condições ginecológicas associadas a distúrbios hormonais influenciam a predisposição à doença. Dessa forma, a testagem genética e o aconselhamento oncológico tornam-se indispensáveis para a estratificação de risco, permitindo a adoção de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas.

Portanto, a abordagem do câncer de mama hereditário deve ser multidisciplinar, com seguimento rigoroso, educação em saúde e suporte psicológico. O avanço das tecnologias preditivas e o acesso ampliado a testes genéticos reforçam a oncogenética, permitindo intervenções precoces e eficazes. A integração entre genética, tecnologia e medicina personalizada é essencial para otimizar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estadiamento [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [cited 2025 Mar 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer/estadiamento>
2. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de 2023: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [cited 2025 Mar 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>
3. National Library of Medicine. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2024 fev 25 [cited 2025 Mar 14]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 1.2024 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [cited 2025 Mar 10]. Disponível em: <https://www.nccn.org>
5. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2025 Mar 11]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/035E09CE-0839-11ED-AC3F-D2C0F39619A7>
6. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer ® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2025 Mar 10]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.

7. iPrevent [Internet]. Iprevent.net.au. [cited 2025 Mar 12]. Available from: <https://iprevent.net.au/?0>

8. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). [cited 2025 Mar 12] Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.

9. National Center for Biotechnology Information. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2018 [cited 2025 Mar 15]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>

10. Oncologia Brasil. Inibidores de PARP combinados à imunoterapia com inibidores de checkpoints: perspectiva futura para o tratamento de câncer de ovário [Internet]. São Paulo: Oncologia Brasil; [cited 2025 Mar 31]. Disponível em: <https://oncologiabrasil.com.br/inibidores-de-parp-combinados-a-imunoterapia-com-inibidores-de-checkpoints-perspectiva-futura-para-o-tratamento-de-cancer-de-ovario/>

11. Lima AVM, Lima WP de. Tratamento do câncer de mama triplo negativo e impacto na sobrevida das pacientes [Internet]. Rev Onconews. 2022;45 [cited 2025 Mar 31]. Disponível em: https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2183-69142022000200001

12. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Principais questões sobre aconselhamento genético [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; [cited 2025 Mar 13]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-aconselhamento-genetico/>



CAPÍTULO 11

GENÉTICA E ONCOLOGIA DE PRECISÃO: SÍNDROME DE LYNCH E OS DESAFIOS DO CÂNCER COLORRETAL HEREDITÁRIO

Vitória de Oliveira de Melo

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

Fernanda Dazilio dos Reis

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

Arthur Augusto Patrício da Silva Batista

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

Ludmila Coelho Mendonça

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Lynch (LS) é a principal forma hereditária de câncer colorretal, causada por mutações nos genes de reparo do DNA. O diagnóstico envolve critérios clínicos, testes moleculares e sequenciamento genético. **RELATO DE CASO:** M.R., 52 anos, com sintomas gastrointestinais, sangramento retal e perda de

peso. Histórico familiar e mutação *MSH6* indicam LS, enquanto o exame físico sugere neoplasia colorretal. **RESULTADOS:** Paciente com risco de 50,05% de desenvolver câncer colorretal. **DISCUSSÃO:** LS apresenta risco aumentado para diversos tumores, tornando essencial a identificação precoce por métodos clínicos e genéticos. A integração entre aconselhamento genético, rastreamento e terapias personalizadas é fundamental para otimizar o manejo da síndrome. **CONCLUSÃO:** Ferramentas como o Qcancer ajudam a avaliar riscos e a necessidade de rastreio e as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) orientam a conduta, garantindo melhor qualidade de vida para pacientes e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal hereditário 1. Diagnóstico precoce 2. Genética. 3. Instabilidade de microssatélites (MSI) 4. Síndrome de Lynch 5.

GENETIC AND PRECISION ONCOLOGY: LYNCH SYNDROME AND THE CHALLENGES OF HEREDITARY COLORECTAL CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Lynch Syndrome (LS) is the leading hereditary form of colorectal cancer, caused by mutations in DNA mismatch repair genes. Diagnosis involves clinical criteria, molecular testing, and genetic sequencing. **CASE REPORT:** M.R., 52 years old, presenting with gastrointestinal symptoms, rectal bleeding, and weight loss. Family history and *MSH6* mutation indicate LS, while physical examination suggests colorectal neoplasia. **RESULTS:** The patient with a 50.05% risk of developing colorectal cancer. **DISCUSSION:** LS have an increased risk for various tumors, making early identification through clinical and genetic methods essential. The integration of genetic counseling, screening, and personalized therapies is crucial to optimizing syndrome management and reducing its impact. **CONCLUSION:** Tools like Qcancer assist in evaluating risks and the need for screening and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines guide conduct, ensuring better quality of life for patients and their families.

KEYWORDS: Hereditary Colorectal Cancer 1. Early Diagnosis 2. Genetics 3. Microsatellite Instability (MSI) 4. Lynch Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal pode se desenvolver de forma esporádica ou estar associado a síndromes genéticas hereditárias, como a Síndrome de Lynch, a principal forma de predisposição hereditária a essa neoplasia. A síndrome de Lynch é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer causada principalmente por mutações da linha germinativa em *genes* de reparo de incompatibilidade de DNA (MMR), sendo eles: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. É a causa mais comum de câncer colorretal hereditário e está associado a risco aumentado de vários outros tipos de câncer, incluindo câncer endometrial, ovariano, estomacal e do trato urinário.¹⁻⁶

A Síndrome de Lynch é uma condição hereditária causada por mutações nos genes *MMR* (*Mismatch Repair*)¹, responsáveis pelo mecanismo de reparo de incompatibilidades do DNA. Essas mutações resultam em uma deficiência na correção de erros que ocorrem naturalmente durante a replicação do material genético. Em células normais, quando há falhas no pareamento de bases nitrogenadas, o sistema de reparo de incompatibilidade atua para corrigir esses erros e garantir a estabilidade genômica. No entanto, em indivíduos com mutações nos genes *MMR*, essa função é comprometida, permitindo que os erros de replicação se acumulem ao longo do tempo. Um dos principais efeitos dessa deficiência é a instabilidade de microssatélites (MSI – *Microsatellite Instability*), um fenômeno caracterizado por alterações na quantidade de repetições curtas e altamente repetitivas de DNA. Como essas sequências são particularmente sensíveis a erros de replicação, a falha no reparo leva a mutações em regiões críticas do genoma, favorecendo o desenvolvimento de tumores, especialmente no cólon e no reto.^{4-5,7}

A presença de MSI elevada é um marcador molecular frequentemente utilizado para identificar casos de câncer colorretal associados à Síndrome de Lynch. Sendo uma síndrome hereditária, possui prevalência estimada de 1 em 100 a 1 em 180 indivíduos, e é responsável por aproximadamente 3% dos casos de câncer colorretal ou endometrial não selecionados e 10-15% dos tumores deficientes em *MMR*.^{4,6} Indivíduos com síndrome de Lynch têm risco significativamente maior de desenvolver câncer colorretal (30-73%) e câncer endometrial (30-51%) ao longo da vida. Também enfrentam risco elevado para outros tipos de câncer incluindo trato geniturinário, trato gastrointestinal, cérebro e próstata.⁸⁻¹⁰ Esse risco elevado se deve à natureza autossômica dominante da síndrome, ou seja, a presença de uma única cópia mutada do gene *MMR* já é suficiente para aumentar drasticamente a chance de desenvolvimento de neoplasias. Além disso, os tumores nesses pacientes tendem a surgir mais precocemente do que na população geral, muitas vezes antes dos 50 anos, o que reforça a importância da triagem genética e do rastreamento precoce em famílias com histórico da doença. Em indivíduos com a mutação para Lynch, a obesidade pode também se associar aos maiores índices de câncer colorretal.¹¹

Inicialmente diagnosticada com base nos critérios de Amsterdã, que apresentam limitações quanto à sensibilidade, a Síndrome de Lynch passou a ser identificada por abordagens mais modernas, como testes tumorais para instabilidade de microssatélites (MSI) e imuno-histoquímica (IHC) para expressão de proteínas *MMR*. Além disso, técnicas avançadas, como sequenciamento de última geração, permitem a detecção de variantes patogênicas nos genes de reparo de incompatibilidades do DNA (*Mismatch Repair* - *MMR*), essenciais para o diagnóstico dessa síndrome hereditária.^{2-3,5}

A *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* estabelece diretrizes específicas para a seleção de pacientes que devem ser submetidos a esses testes, sendo os critérios de Bethesda revisados amplamente utilizados para essa triagem. Entre os critérios, destacam-se: diagnóstico de câncer colorretal antes dos 50 anos; presença de tumores sincrônicos e metacrônicos relacionados à Síndrome de Lynch, independentemente da idade; câncer colorretal com características histológicas específicas em pacientes com menos de 60 anos; histórico familiar de câncer colorretal ou outros tumores associados à síndrome, especialmente quando há pelo menos um caso diagnosticado antes dos 50 anos; e a ocorrência da doença em dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade. Esses critérios auxiliam na identificação precoce da síndrome e no direcionamento de estratégias de rastreamento e prevenção para indivíduos em risco.¹²⁻¹³

Este capítulo tem como objetivo definir os critérios diagnósticos da Síndrome de Lynch, explorando suas bases genéticas, dados epidemiológicos e os principais testes laboratoriais utilizados na identificação da mutação. Além disso, discutiremos as diretrizes atuais para rastreamento e manejo da síndrome, complementando a abordagem com a análise detalhada de um caso clínico, exemplificando a aplicação prática desses critérios no diagnóstico e na tomada de decisão terapêutica e aconselhamento genético.

RELATO DE CASO

M.R., mulher branca de 52 anos, com 1,64 m de altura e 78 kg. Refere episódios frequentes de desconforto abdominal, descritos como sensação de plenitude e cólica no quadrante superior direito, associados a náuseas intermitentes e falta de apetite. Apresenta alteração no padrão intestinal desde os últimos seis meses, com episódios esporádicos de diarreia e, em algumas ocasiões, constipação. Há cerca de quatro meses, foi identificado sangue oculto nas fezes durante exame de rotina. Nas últimas duas semanas, o quadro se agravou com o surgimento de sangue vivo nas evacuações, além de cansaço extremo e perda involuntária de 3 kg. Na história familiar, destaca-se o câncer colorretal em sua mãe, diagnosticada aos 55 anos, e em sua irmã, aos 48 anos. Além disso, sua avó materna faleceu devido a câncer de cólon aos 72 anos e um tio paterno foi diagnosticado com câncer de intestino delgado aos 58 anos. Durante a investigação genética de sua mãe, foi identificada uma mutação germinativa no gene MSH6, caracterizando a Síndrome de Lynch, associada a um risco elevado de cânceres intestinais. No exame físico, o abdome apresenta-se discretamente distendido e doloroso à palpação no quadrante superior direito, sem massas palpáveis. O toque retal revela um nódulo endurecido na parede anterior do reto.

RESULTADOS

Os resultados obtidos se pautaram na análise do caso, por meio de correlação com ferramentas e softwares especializados para estimativa do risco de desenvolvimento de neoplasias, levando em consideração o histórico familiar, hábitos de vida e as predisposições genéticas do paciente. Nesse contexto destaca-se a elaboração de um heredograma (Figura 1) que ilustra a história familiar da paciente, por meio da utilização da plataforma *Invitae Family History Tool*. Pela utilização dessa abordagem, é possível compreender de forma mais aprofundada os fatores hereditários que podem estar associados ao quadro clínico e a análise por meio do pedigree que elucida os vínculos de parentesco entre os membros da família, sendo ferramenta essencial para identificar critérios para realização de testes genéticos.¹⁴

Por meio da utilização da plataforma *Qcancer*, foi realizado o cálculo de risco da paciente possuir um câncer, já que é uma ferramenta preditiva desenvolvida para estimativa de riscos individuais de desenvolvimento de diversos tipos de câncer com base em dados clínicos e fatores de risco. É uma ferramenta criada no Reino Unido, que utiliza modelos estatísticos avançados e algoritmos validados que auxiliam na identificação precoce de neoplasias, considerando variáveis como idade, sexo, histórico familiar, hábitos de vida, sintomas clínicos e comorbidades. Seu uso é especialmente relevante para síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch, já que permite a estratificação de risco e o encaminhamento adequado para exames genéticos e rastreamento precoce. O cálculo da paciente em questão foi obtido (Quadro 1) e foram observadas algumas análises preditivas sobre o quadro em questão.¹⁵

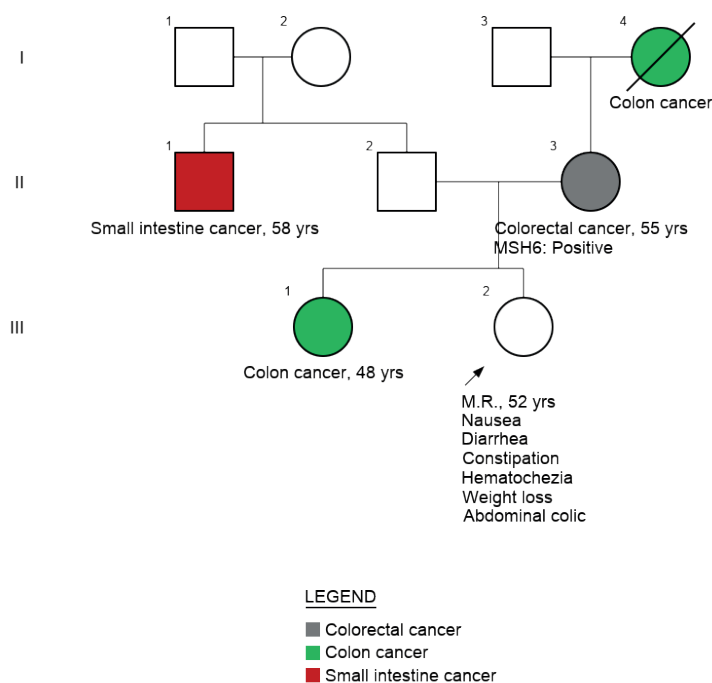


Figura 1: Heredograma de MR com presença de histórico familiar positivo para mutação no gene *MSH6*. Em verde destacam-se dois indivíduos com câncer de colo, um deles 48 anos e outro de idade desconhecida, ambas mulheres afetadas. Em cinza destaca-se o indivíduo com câncer colorretal, 55 anos com *MSH6* positivo. Em vermelho destaca-se um homem com câncer do intestino delgado, 58 anos.¹⁴

As principais observações apresentadas pelo cálculo envolveram risco elevado de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer de 70,73%, em contrapartida a chance de não ter câncer é de 29,27%. O risco de desenvolver câncer se sobrepõe ao de não desenvolver, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo da paciente. Dentre os principais tipos, há uma predominância de câncer colorretal, com risco expressivo de 50,02% que sugere forte predisposição genética ou fatores de riscos específicos associados. Além do alto risco para câncer colorretal, ela também possui risco significativo para câncer de ovário (16,8%), que embora bem menor que o colorretal, ainda indica probabilidade considerável que também reflete a relação genética e hormonal.¹⁵

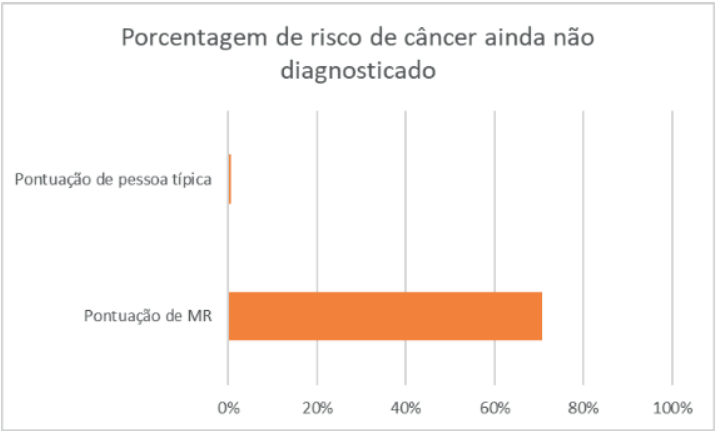
Quadro 1: Risco de MR ter um câncer ainda não diagnosticado com base em fatores de risco e dados clínicos, destacando-se o alto risco de desenvolver qualquer tipo de câncer (70,73%) com ênfase no câncer colorretal (50,05%) , calculado via plataforma Qcancer.¹⁵

Câncer	Tipo	Risco
Sem câncer		29,27%
Qualquer câncer		70,73%
	colorretal	50,05%
	ovário	16,8%
	outro	2,27%
	pancreático	1,21%
	sangue	0,16%
	seios	0,07%
	gastroesofágico	0,07%
	pulmão	0,04%
	trato renal	0,04%
	cervical	0,01%
	uterino	0,01%

A predominância do risco para câncer colorretal, aliada a elevada probabilidade global de câncer, reforça a necessidade de rastreamento intensivo, por meio de exame como colonoscopias periódicas e exames genéticos específicos que serão discutidos ainda à frente. A presença de risco moderado para câncer de ovário pode justificar a investigação ginecológica mais frequente também. A baixa probabilidade de outros cânceres não os exclui, mas sugere que os principais focos devem estar na prevenção e diagnóstico colorretal.¹⁵

Quando comparado a população geral, o risco estimado para uma pessoa típica da mesma idade e sexo sem histórico familiar ou sintomas relevantes é de 0,65%, sugerindo que na ausência de fatores predisponentes, a chance de câncer seria extremamente baixa, o que contrasta fortemente com a pontuação elevada do caso, que está resumido no gráfico 1. Quanto ao risco relativo calculado pela mesma plataforma, indica 108,8 que significa probabilidade mais de 100 vezes maior de desenvolver câncer quando comparado com uma pessoa sem fatores de risco conhecidos. Esse valor reforça o impacto do histórico familiar, da predisposição genética e possivelmente de outros fatores clínicos e ambientais associados.¹⁵

Gráfico 1: Gráfico de barra comparativos entre a porcentagem de um indivíduo sem histórico familiar e fatores de risco de estar com um câncer não diagnosticado e de MR com risco que ultrapassa os 70%.¹⁵



Apresentação dos Valores Preditivos Positivos (PPV) para câncer colorretal com base em sintomas individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas (Figura 2).¹⁶

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

Figura 2: Valores preditivos positivos (PPV) para câncer colorretal com base em sintomas individuais, apresentações repetidas e combinações de sintomas. A linha superior mostra o PPV de cada sintoma isolado. As células na diagonal representam o PPV quando o mesmo sintoma ocorre repetidamente. As demais células indicam o PPV para combinações de sintomas. A cor amarela significa PPV acima de 1%, laranja PPV acima de 2,5% (risco 10x maior que o normal e vermelho PPV acima de 5% (risco acima de 20x maior que o normal). Fonte: Hamilton et al., 2005¹⁶

O risco basal de câncer colorretal é de 0,25%. A primeira linha resume o PPV de cada sintoma isolado, sendo as células na diagonal indicando quando o mesmo sintoma ocorre duas vezes ou mais. Os principais achados se resumem a sinais individuais que apresentam maior risco, sendo sangramento retal com risco de 3,4%, hemoglobina abaixo de 10g/dL com risco de 3,1%, perda de peso com 1,2% e dor abdominal com 1,1%. Dentre as combinações de sintomas com alto PPV tem-se: sangramento retal e diarreia com 6,8% (classificado em vermelho), perda de peso e anormalidade no exame retal com 6,4% (classificado em vermelho), dor abdominal e anemia com Hb menor que 10g/dL com 6,9% (classificado em vermelho) e sensibilidade abdominal com anemia severa com PPV maior que 10% (classificado em vermelho intenso).¹⁶

A coloração da figura 2 destaca quais sintomas combinados exigem maior atenção na triagem e investigação diagnóstica, mostrando como certos sintomas e sua repetição aumentam significativamente o risco de câncer colorretal, reforçando a necessidade de um rastreio adequado, principalmente em pacientes com múltiplos fatores de risco. No que se refere à correlação dos valores e da clínica, os indivíduos com múltiplos sintomas, especialmente as combinações de alto risco, devem ser investigados imediatamente para câncer colorretal. Aqueles de sintomas isolados, como constipação ou diarreia tem PPV baixo, mas se forem recorrentes ou associados a outros sinais como perda de peso ou anemia, o risco aumenta consideravelmente.¹⁶

No que tange às mutações e *genes* mais frequentemente mutados, eles estão resumidos abaixo (Tabela 1). Sendo um comparativo entre os dados do Brasil e da Suécia, no Brasil as maiores mutações envolvem o *gene MSH2* sendo responsável por 56% dos casos de mutações patogênicas identificadas. No caso de MR, na família foi identificada a mutação em *MSH6*, que representa uma parcela de 9% dos casos no Brasil.¹⁷ Na Suécia, a mutação mais frequente é do *gene MLH1*, sendo responsável por uma parcela de 40% dos casos de síndrome de Lynch. Vale ressaltar ainda que dentre os dados identificados em revisão de demais artigos, Lagerstedt-Robinson identifica os tipos de mutação a mais frequente que são em sítios de splicing em *MLH1*, enquanto de deslocamento de quadro mais frequentes em *MSH2* e *MSH6*, as grandes deleções são notáveis em *MLH1*, *MSH2* e *PMS2*.¹⁸

Tabela 1: Tabela da porcentagem de mutações nos genes para Síndrome de Lynch com comparação entre o Brasil e a Suécia. Destaca-se no Brasil, maior porcentagem de mutação em MSH2 (56%) e MLH1 (33%) em contraste com a Suécia que apresenta maior percentual de mutações em MLH1 (40%) e MSH2 (36%). Fonte: Lagerstedt-Robinson et al., 2016¹⁸ e Carneiro et al., 2015¹⁷

Gene	Brasil	Suécia
MLH1	33%	40%
MSH2	56%	36%
MSH6	9%	18%
PMS2	raras	6%

DISCUSSÃO

A Síndrome de Lynch (LS) ou Câncer de cólon hereditário sem polipose (HNPPC) é uma condição autossômica dominante de penetrância incompleta que predispõe ao câncer colorretal hereditário. É a forma mais comum de câncer colorretal hereditário atingindo aproximadamente 1 a cada 300 pessoas. A grande porcentagem de tumores colônicos no cólon proximal é uma de suas características mais marcantes, sendo que os tumores apresentam tendência a serem não polipóides e por isso o termo HNPPC não é tão apropriado para nomear essa condição. Ela é causada por uma mutação monoalélica nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1* ou *EPCAM*, que constituem genes de reparo *MisMatch (MMR)*, exceto o gene *EPCAM* que, quando afetado, leva a inativação do gene *MSH2* devido a sua proximidade com o promotor desse gene. Esses genes são responsáveis por identificar e reparar incompatibilidades de nucleotídeos que ocorrem durante a replicação do DNA. As mutações nesses genes proporcionam o desenvolvimento de instabilidade de microsatélites, que pode ser detectada por meio de PCR ou pela identificação de perda de expressão proteica em um dos genes *MMR* por imunohistoquímica.¹⁸⁻²¹

As mutações mais detectadas em pacientes com LS são em *MLH1* e *MSH2*, correspondendo a 70-80% dos casos. Os outros genes apresentam mutações em frequências menores e sugere-se que mutações em *MSH6* afetam famílias com LS atípica, na qual a manifestação é mais tardia, tem menor incidência de câncer colorretal e alta incidência de câncer endometrial. Estudos demonstraram que 20,7% dos pacientes com câncer na região nordeste do Brasil apresentam mutações nos genes associados a HNPPC, sendo *MSH2* o gene mais frequentemente mutado. Na região sudeste, estudos apontam prevalência de 4,1% dos pacientes com câncer endometrial que tem essa síndrome, com maior frequência da mutação e *MSH6*, que inclusive foi a mutação identificada na mãe da paciente.^{17,22-23}

A síndrome de Lynch (LS) aumenta a predisposição ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer, incluindo ovário, estômago, trato urinário (rins, pelve renal, ureter, bexiga e, em homens, próstata), pâncreas, trato hepatobiliar, intestino delgado e cérebro. Além disso, apresenta subsíndromes específicas, como a síndrome de Muir-Torre, caracterizada por adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas; a síndrome de Turcot, que associa tumores do sistema nervoso central (glioblastomas e meduloblastomas) ao câncer de cólon; e a Deficiência do Reparo Mismatch Constitucional (CMMRD), causada por mutação bialélica nos genes *MMR*, levando ao desenvolvimento de tumores cerebrais, sarcomas, tumores hematológicos, manchas café com leite e câncer colorretal desde a infância.¹⁸⁻²¹

De acordo com dados da plataforma *Qcancer* (Quadro 1), a paciente apresenta um risco elevado de desenvolver câncer (70,73%) em comparação com outras pessoas da mesma idade e sexo (0,65%). Especificamente, seu risco para câncer colorretal é de 50,05%, e para câncer de ovário, 16,8%. A análise do valor preditivo positivo (PPV) para sintomas isolados revelou um risco de 3,4% para sangramento retal, 1,2% para perda de peso e 1,1% para dor abdominal. Considerando combinações sintomáticas, destacam-se riscos aumentados para sangramento retal e diarreia (6,8%), perda de peso e anormalidade no exame retal (7,4%), diarreia e anormalidade no exame retal (11%), entre outros. Diante disso, a paciente apresenta múltiplas combinações de sintomas com risco elevado para câncer colorretal, tornando essencial o rastreamento e monitoramento imediato.^{6,18-21}

Estudos mostram que portadoras de mutações em *MSH6* apresentam maior risco de desenvolver câncer de endométrio. Além disso, mulheres com mutações em *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* possuem um risco progressivo de câncer ginecológico a partir dos 40 anos de idade. No caso da síndrome de Lynch (LS), o risco cumulativo de câncer de endométrio varia entre 28% e 60%, enquanto na população geral esse risco é de apenas 2%. Como a paciente possui um parente de primeiro grau com mutação em *MSH6*, ela tem maior probabilidade de se enquadrar nesses riscos.^{1,11,20}

Mutações em *MLH1* apresentam predomínio de câncer colorretal, com menor frequência de cânceres extra colônicos em comparação com mutações em *MSH2*. Pacientes mais velhos com mutações em *MSH2* e *MLH1* têm maior associação com câncer do trato urinário e gastrointestinal superior, além de um risco elevado para câncer de próstata. Mutações em *PMS2* podem causar excesso de pólipos, mas com menor frequência de câncer¹. Já a deleção do gene *EPCAM*, ao silenciar *MSH2*, pode reduzir a frequência de cânceres extra colônicos; contudo, dependendo da proximidade da deleção com *MSH2*, pode aumentar o risco de câncer endometrial. Além disso, indivíduos com *HPPNC* apresentam um risco cumulativo ao longo da vida de 54% a 74% em homens e 30% a 52% em mulheres para câncer colorretal, comparado a 5% na população geral.^{1,10,20}

Os critérios de diagnóstico da síndrome de Lynch (LS) são baseados no Critério de Amsterdam I, que exige pelo menos três parentes com câncer colorretal confirmado histologicamente, sendo que: pelo menos um deles deve ser parente de primeiro grau dos outros dois, o câncer deve afetar pelo menos duas gerações sucessivas, um dos pacientes deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos e é necessário excluir a possibilidade de polipose adenomatosa familiar (FAP). Além disso, existe o Critério de Amsterdam II, que inclui tumores extra-colônicos. Nesse caso, os critérios são: pelo menos três familiares com câncer associado à LS, sendo no mínimo um parente de primeiro grau das gerações sucessivas, pelo menos um dos tumores diagnosticado antes dos 50 anos, verificação patológica dos tumores sempre que possível e exclusão de FAP em todos os casos.¹

Após a descoberta da associação entre a instabilidade microsatélite (MSI) e a LS, foram estabelecidas as Diretrizes de Bethesda, que determinam a necessidade de teste de MSI com base nos seguintes critérios: câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos, presença de tumores colorretais sincrônicos ou metacrônicos, ou outros tumores relacionados à LS independentemente da idade, câncer colorretal com histologia de alta instabilidade microsatélite em paciente com menos de 60 anos, tumor associado à LS diagnosticado antes dos 50 anos em pelo menos um parente de primeiro grau e tumor relacionado à LS diagnosticado em qualquer idade em pelo menos dois parentes de primeiro ou segundo grau. Dentro desses critérios, a paciente apresenta mais de um parente de primeiro grau com câncer de cólon, incluindo uma irmã diagnosticada antes dos 50 anos. Além disso, há histórico familiar de câncer de intestino delgado, que também está relacionado à síndrome de Lynch (Figura 1).¹

No entanto, somente essas diretrizes geralmente não são suficientes para completar o diagnóstico da síndrome de Lynch (LS) devido à baixa sensibilidade. Por isso, são necessárias outras medidas para o estadiamento, como a realização de colonoscopias regulares para portadores de mutações nos genes *MMR*. Esse exame deve ser realizado a cada 2 ou 3 anos para mutações em *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* e a cada 5 anos para mutações em *PMS2*. A vigilância deve iniciar aos 25 anos para portadores de *MLH1* e *MSH2* e aos 35 anos para mutações em *MSH6* e *PMS2*. Além disso, o Consenso Internacional de Manchester recomenda a triagem de câncer ginecológico em mulheres com risco de LS. Para câncer endometrial, o rastreamento é indicado principalmente em casos diagnosticados antes dos 60 anos, especialmente se houver histórico de tumores associados à LS ou parentes de primeiro grau com tumores relacionados à síndrome. Já o rastreamento para câncer de ovário é recomendado para pacientes diagnosticadas antes dos 50 anos ou com histologia não serosa e não mucinosa, independentemente da idade.^{24,25}

Mulheres com predisposição a LS devem realizar vigilância anual para câncer endometrial a partir dos 25 anos, considerando que sintomas como sangramento anormal, perda de peso, inchaço, alterações do hábito intestinal, sintomas urinários recorrentes e dor abdominal são sinais de alerta para câncer ginecológico. O câncer colorretal pode ser tratado cirurgicamente por meio de colectomia subtotal com anastomose ileosigmoidal ou colectomia total com anastomose ileorretal, sendo esse tratamento recomendado para portadores de mutações em *MLH1* e *MSH2*, mas não recomendado para portadores de mutações em *MSH6* e *PMS2*, nos quais pode ser feita apenas a ressecção colônica. Além disso, alguns hábitos de vida influenciam no risco de câncer colorretal em pacientes com LS. Tabagismo, obesidade e etilismo aumentam esse risco, enquanto a prática regular de atividade física e o uso diário de pelo menos 75 mg de ácido acetilsalicílico ajudam a reduzi-lo.^{24,25}

De acordo com as diretrizes do NCCN¹²⁻¹³, a abordagem do câncer retal é dividida em dois grandes grupos para estadiamento e tratamento: pacientes sem suspeita ou comprovação de metástases à distância e pacientes com suspeita ou comprovação de metástases à distância. Para pacientes cujo câncer retal ainda não apresenta sinais de metástase, a conduta recomendada inclui: biópsia para confirmação histológica do diagnóstico; teste de instabilidade de microsatélites (*MMR/MSI*) para avaliar deficiência no reparo do DNA, impactando prognóstico e tratamento; revisão patológica para garantir precisão no diagnóstico e classificação do tumor; colonoscopia para avaliação da extensão do tumor e detecção de outras lesões no cólon; proctoscopia, se necessária, para análise mais minuciosa do reto; tomografia computadorizada (TC) de tórax e TC ou ressonância magnética (RM) de abdômen para excluir metástases ocultas.¹²⁻¹³

Além disso, para esse grupo ainda são sugeridos exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, perfil químico do sangue e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), um marcador tumoral útil para acompanhamento da doença. Para uma avaliação mais detalhada, recomenda-se RM de pelve com ou sem contraste para determinar a profundidade da invasão tumoral e envolvimento de linfonodos, ultrassonografia endorretal em casos onde a RM for inconclusiva ou para lesões superficiais, e avaliação com terapeuta enterostômico, se necessário, para planejamento pré-operatório e educação sobre estomias. Nessa fase, FDG-PET/CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons com 18-FDG) não é indicado, pois não acrescenta informações relevantes ao estadiamento inicial. Também é essencial uma avaliação multidisciplinar, incluindo oncologistas, cirurgiões e radioterapeutas, para definir o melhor plano terapêutico e discutir possíveis riscos de infertilidade, com aconselhamento sobre opções de preservação da fertilidade.¹²⁻¹³

Para pacientes cujo câncer já apresenta metástase confirmada ou suspeita em órgãos como fígado e pulmões, a abordagem diagnóstica é mais ampla. Os exames recomendados incluem colonoscopia, proctoscopia, TC de tórax e TC ou

RM de abdômen, além de RM de pelve com ou sem contraste. Exames laboratoriais como hemograma completo, perfil químico do sangue, dosagem do CEA e exames moleculares também fazem parte da avaliação. Dessa forma, de acordo com o perfil da paciente, caso ela tenha câncer retal, ela se enquadraria na conduta do primeiro grupo, visto que não há confirmações nem suspeitas de metástases com base em seu quadro sintomático. No entanto, se forem identificadas metástases, a paciente deverá realizar os exames adicionais indicados para o segundo grupo, garantindo assim a melhor abordagem terapêutica para o seu caso.¹³

O NCCN¹³ estabelece que a abordagem do câncer retal é dividida em dois grupos para estadiamento e tratamento: pacientes sem suspeita ou comprovação de metástases à distância e pacientes com suspeita ou comprovação de metástases à distância. Para aqueles sem sinais de metástase, a conduta recomendada inclui biópsia para confirmação histológica, teste de instabilidade de microssatélites (*MMR/MSI*) para avaliar deficiência no reparo do DNA, revisão patológica para garantir a precisão do diagnóstico e colonoscopia para avaliar a extensão do tumor e detectar outras lesões.¹³

Além disso, nesses casos a proctoscopia pode ser realizada para exame detalhado do reto, enquanto TC de tórax e TC/RM de abdômen são indicadas para descartar metástases ocultas. Também são necessários exames laboratoriais, como hemograma completo, perfil químico do sangue e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), além da RM de pelve com ou sem contraste para avaliar a invasão tumoral e envolvimento linfonodal. Em casos onde a RM for inconclusiva, a ultrassonografia endorretal pode ser recomendada. Caso haja necessidade de estomia, é indicada avaliação com terapeuta enterostômico. Ademais, a equipe multidisciplinar deve discutir o caso para definição do melhor plano terapêutico e, quando necessário, oferecer aconselhamento sobre preservação da fertilidade. O uso de FDG-PET/CT não é indicado nesta fase, pois não agrega informações relevantes ao estadiamento inicial.¹³

Já para os pacientes com suspeita ou comprovação de metástases, a abordagem diagnóstica deve incluir colonoscopia, proctoscopia, TC de tórax, TC/RM de abdômen e RM de pelve. Além disso, exames laboratoriais, como hemograma, perfil químico do sangue e dosagem do CEA, devem ser realizados, assim como exames moleculares para melhor definição do tratamento. Dessa forma, considerando o quadro clínico da paciente, ela se enquadraria no primeiro grupo, visto que ainda não há confirmação nem suspeita de metástases. No entanto, caso sejam identificadas metástases, a paciente deverá realizar os exames adicionais recomendados para o segundo grupo, garantindo uma abordagem terapêutica mais precisa e eficaz.¹³

Ademais, o NCCN também aponta certos hábitos de vida relacionados ao menor risco de desenvolver câncer colorretal, como atividade física regular, consumo de frutas e vegetais *in natura* e suplementação da dieta para corrigir deficiências. Por outro lado, o uso de tabaco, consumo de carne vermelha e processados, alto ou moderado consumo de álcool, obesidade e baixos níveis de vitamina D estão associados ao aumento do risco de desenvolver câncer colorretal.¹³

A depressão e ansiedade são distúrbios psiquiátricos que afetam as faces emocionais e psicossociais. O transtorno depressivo é descrito como uma condição de tristeza profunda e a ausência de desejo em práticas prazerosas, enquanto o transtorno de ansiedade se caracteriza por meio de preocupações excessivas e medos fortes. Como consequência, sintomas como sudorese, tremores, medo, taquicardia e taquipneia são esperados. Dessa forma, ao realizar testes genéticos, é fundamental considerar que impactos psicológicos como os mencionados podem estar presentes no cotidiano do paciente testado. Por isso, torna-se essencial a elaboração de estratégias para a entrega de resultados positivos que indiquem o diagnóstico de câncer colorretal, a fim de evitar que os pacientes se sintam desprotegidos e desconfortáveis durante esse processo.^{26,27}

Além disso, a realização desses testes revela uma discriminação socioeconômica, uma vez, que em grande parte, são inacessíveis devido ao alto custo. A falta de informações sobre como solicitar estes exames também contribui para a segregação da sociedade, dividindo-a entre aqueles que têm condições financeiras para pagar pelos testes e aqueles que não possuem esse poder aquisitivo.^{26,28}

Somado a isso, algumas empresas já estão utilizando testes genéticos como critério de seleção para vagas de emprego, permitindo que empregadores descubram se um candidato possui predisposição para algum tipo de câncer. Isso pode resultar na eliminação desse candidato do processo seletivo, pois a empresa pode evitar a contratação de alguém que, no futuro, poderia desenvolver um câncer e necessitar de afastamento do trabalho. Portanto, as dificuldades psicológicas, financeiras e discriminatórias associadas à realização de testes genéticos precisam ser amplamente estudadas, a fim de garantir um acesso mais equitativo e humanizado a essas tecnologias.^{26,28}

Mutações em células que estão em fase de mitose podem resultar em células neoplásicas. No entanto, isso ocorre se ambos os alelos foram inativados. No CCR, ambos os alelos são inativados por mutações somáticas, hipermetilações ou deleções, um processo que pode levar anos para acontecer. Vale frisar, que existem três principais classes de genes mutados: Oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA.²⁹

Os oncogenes envolvidos nesse câncer incluem os genes *K-RAS*, *H-RAS* e *N-RAS*, todos pertencentes à família *RAS*. Esses genes produzem proteínas que garantem a proliferação celular e, para que ocorra um ganho de função, basta que apenas um alelo seja mutado. Os genes supressores de tumor relacionados ao CCR são *APC* e *p53*. As primeiras mutações ocorrem no gene *APC*, resultando na formação de proteínas truncadas (PTT). Já as mutações no gene *p53* coincidem com a transição de adenoma para carcinoma invasivo. Desse modo, identificar mutações no gene *p53* é fundamental, pois tem importância prognóstica no CCR. Por fim, os genes de reparo de DNA são responsáveis pela substituição de nucleotídeos com o pareamento incorreto, com isso, as mutações nesses genes estão relacionadas a LS.²⁹

Para a detecção dessas mutações há testes diretos e indiretos. Os testes diretos, identificam diretamente a variante genética, como no caso do sequenciamento de DNA. Todavia, é um método de alto custo e trabalhoso. Por esse motivo, os testes indiretos são mais utilizados, como a cromatografia desnatante líquida de alta performance (DHPLC) que vai abranger a reação em cadeia de polimerase (PCR). Comparada com a abordagem direta, essa técnica apresenta um custo mais baixo e é até oito vezes mais rápida. Outro exemplo de teste indireto é o Teste da PTT, que se baseia na diferença de deslocamento de uma proteína mutada em uma eletroforese em gel. Sendo assim, mutações de *APC*, e de *MHL1* e *MSH2* indicam um risco elevado no desenvolvimento de CCR.²⁹

O rastreamento de CCR deve ser feito de uma maneira sistemática: Identificação dos indivíduos elegíveis, estratificação do risco, administração dos testes, escolha do método de triagem em parceria com o paciente, análise dos resultados e acompanhamento daqueles com o teste positivo. Uma das modalidades de triagem são os testes de triagem estrutural que vão detectar pólipos e câncer usando a endoscopia e a radiologia.^{12,13}

No entanto, a colonoscopia é o exame mais completo para realização da triagem de CCR. Isso é demonstrado pelos resultados de estudos que demonstraram um grande impacto desse exame e da polipectomia na redução da incidência e da mortalidade do CCR. A sigmoidoscopia flexível, colonografia tomográfica computadorizada, teste de sangue oculto nas fezes, teste imunoquímico fecal e teste de DNA de fezes baseado em FIT-DNA ou multiativo são responsáveis também pela ajuda na triagem do CCR. Os pólipos que forem encontrados na colonoscopia devem ser retirados, deve-se também observar se há pólipos serrilhados no cólon ascendente, visto que eles são associados a maior risco de CCR. Junto disso, portadores da LS estão sujeitos a terem um início precoce do câncer colorretal. Nesse caso, cirurgia profilática, que consiste em remover o cólon antes do surgimento de algum sintoma ou sinal de CCR, podem ser realizadas.^{12-13,29}

Terapias gênicas estão em constante desenvolvimento, e já existem inúmeros estudos sobre o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) que é uma glicoproteína, e é importante mediador para o crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. Assim, o desenvolvimento de agentes que bloqueiam essa via é extremamente importante para a redução de células neoplásicas. Ademais, estudos demonstram que a combinação de cetuximab com oxaliplatina, leucovorin e fluorouracil apresenta resultados superiores em comparação ao uso isolado de fluorouracil, como tratamento para o CCR metastático. Paralelamente a esses tratamentos, a prática regular de atividade física e a adoção de uma dieta saudável estão associadas à redução do risco de câncer colorretal. Vale ressaltar que quanto mais cedo essas práticas forem incorporadas ao cotidiano, maiores serão os benefícios para a saúde ao longo da vida.^{12-13,29}

CONCLUSÃO

A LS é a condição que predispõe ao câncer colorretal mais comum, portanto, sendo imprescindível a realização do aconselhamento genético e do rastreamento e monitoramento no caso de pacientes com histórico familiar associado a essa síndrome.

Foi visto também a relevância do uso de plataformas como o Qcancer para avaliar o possível risco de o paciente já possuir câncer e o PVV de acordo com o quadro sintomático do paciente, permitindo avaliar a necessidade da realização do rastreamento imediato para câncer colorretal. Isso foi possível a partir dos cálculos de riscos realizados pela plataforma, destacando-se o risco elevado da paciente ter câncer colorretal não diagnosticado (50,05%) (Quadro 1). Ademais, destacam-se PPV com riscos elevados para combinações de sintomas apresentados pela paciente em questão como sangramento retal e diarreia (6,8%), perda de peso e anormalidade no exame retal (7,4%), diarreia e anormalidade no exame retal (11%) (Figura 2). A obtenção desses dados, permitem reforçar a necessidade de confirmação da suspeita de câncer colorretal na paciente. A análise do heredograma também reforçou o elevado risco da paciente para LS, devido ao histórico familiar de tumores relacionados a essa síndrome e de mutação em MSH6 confirmada em parente de primeiro grau.

Ainda se conclui que as diretrizes do NCCN são extremamente eficazes para nortear os exames a serem feitos para o estadiamento e diagnóstico, assim como para adotar a conduta terapêutica mais eficaz para cada estágio do câncer. Portanto, a abordagem genética de indivíduos com histórico de tumores frequentes no seio familiar deve ser feita para garantir o correto rastreamento e monitoramento de possíveis novos casos entre os familiares de forma a poder manejar os casos e permitir aos pacientes a melhor qualidade de vida possível.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

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

REFERÊNCIAS

1. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nature Reviews Cancer*. 2015 Feb 12;15(3):181–94.
2. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2019 Aug 31;20(1):293–307.
3. Tomita N. Introduction: Lynch syndrome—its molecular mechanism and current topics. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 9;24(9):997–8.
4. Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. *The Journal of Pathology*. 2020 Apr;250(5):518–31.
5. Li X, Liu G, Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. *Experimental Hematology & Oncology* [Internet]. 2021 Jun 12;10(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40164-021-00231-4>
6. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(5).
7. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeshita M, Kim S, Nakama M, et al. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *International Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Jul 4;24(9):999–1011. Available from: http://website60s.com/upload/files/120_2.pdf
8. Nassour AJ, Jain A, Hui N, Siopis G, Symons J, Woo H. Relative Risk of Bladder and Kidney Cancer in Lynch Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023 Jan 13;15(2):506.
9. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, Wu C, Frankel W, Bekaii-Saab T, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2014 Jul;16(7):553–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289599/#:~:text=Males%20with%20Lynch%20syndrome%20had>

10. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, ten Broeke SW, Plazzer JP, Nakken S, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in Medicine*. 2019 Jul 24;22(1):15–25.
11. Power RF, Doherty DE, Parker I, Gallagher DJ, Lowery MA, Cadoo KA. Modifiable Risk Factors and Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO precision oncology*. 2024 Feb 1;8(8).
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer [Internet]. Version 1.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [citado em 18 mar. 2025]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Rectal Cancer [Internet]. Version 1.2024. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2024 [citado em 18 mar. 2025]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
14. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. Invitae.com. 2025 [cited 2025 Apr 2]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/edit/7D9F03F0-F44A-11EF-993B-4E4C266FA8B0>
15. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
16. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2005 Aug;93(4):399–405.
17. Carneiro da Silva F, Ferreira JR de O, Torrezan GT, Figueiredo MCP, Santos ÉMM, Nakagawa WT, et al. Clinical and Molecular Characterization of Brazilian Patients Suspected to Have Lynch Syndrome. Suzuki H, editor. *PLOS ONE*. 2015 Oct 5;10(10):e0139753.
18. Lagerstedt-Robinson K, Rohlin A, Aravidis C, Melin B, Nordling M, Stenmark-Askmalin M, et al. Mismatch repair gene mutation spectrum in the Swedish Lynch syndrome population. *Oncology Reports* [Internet]. 2016 Nov 1;36(5):2823–35. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/or/36/5/2823>.
19. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bulletin Du Cancer* [Internet]. 2019 Jul 1;106(7-8):647–55.
20. Schneider R, Schneider C, Jakobeit C, Fürst A, Möslin G. Gender-Specific Aspects of Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Viszeralmedizin* [Internet]. 2014 Apr 1;30(2):82–8.

21. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2018 May;38(38):101–9.
22. Sant’Ana RO, Silva-Fernandes IJ de L, Aquino PL, De Arruda LM, Bitencourt F da S, Luciano MC dos S, et al. Prevalence and clinical correlations of Lynch syndrome (LS) in northeast Brazil. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 1;41(16_suppl):e22547–7.
23. Alves C, Santis JO, Lorena Alves Teixeira, Andreotti G, Thalita J, Vanessa, et al. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. 2020 Oct 1;159(1):229–38.
24. Seppälä TT, Latchford A, Negoi I, Sampaio Soares A, Jimenez-Rodriguez R, Sánchez-Guillén L, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *British Journal of Surgery*. 2021 May 1;108(5):484–98.
25. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genetics in Medicine*. 2019 Oct;21(10):2390–400.
26. Cândida, I. et al. ansiedade e depressão em pacientes com câncer: associação com aspectos clínicos e adesão ao tratamento oncológico. *cogitare enfermagem*, v. 29, 1 jan. 2024.
27. Gattás, g. J. F.; segre, m.; wünsch filho, v. *Genética, biologia molecular e ética: as relações trabalho e saúde*. *Ciência & saúde coletiva*, v. 7, p. 159–167, 2002.
28. Azambuja loch, f. De. Testes genéticos preditivos: uma reflexão bioético jurídica. *Revista de bioética y derecho*, n. 30, p. 92–108, 2014.
29. Parreiras, f. C. Et al. Aspectos genéticos do câncer colorretal e seu impacto no manejo da doença. *Www.rmmg.org*, v. 23, n. 2, p. 221–227, [s.d.]



SOBRE OS AUTORES

LUCAS COSCIONI CARDOSO DE CARVALHO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3583804156061866>

BEATRIZ HANASHIRO PAIXÃO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6993730409622253>

JÚLIA RECHE BALESTRIN - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4331516028418253>

LARA BRESSANINI SIQUEIRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6572315694156099>

RENATO DO NASCIMENTO DE MARTINE - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0371047833923576>

NICHOLLAS ANANIAS GOUVÊA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6482950344299863>

LUIZ CLAUDIO DA VITÓRIA FILHO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4384242980912073>

MARIA LUIZA FALSONI GIORI - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/1436955695314230>

LARISSA CAMPOS VIEIRA PEREIRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5495709349109083>

PAULO HENRIQUE DE SOUZA FREIRE - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9670525913114232>

LUCAS MACHADO ROCHA CASTELLO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0366233558362754>

LUCAS MOSCOSO DA CAMARA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6637551157871321>

DANIELLY VALIN SOUZA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4689748084105561>

ALEXANDRA MARGOTTO BARROCA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4601394589378584>

CAIQUE PETRI PADOVANI - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7120542301322204>

CHRISTIAN RODRIGO NASS - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7164337937992136>

CLARA CONTENTE PADILHA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/0314809653061822>

RHAISSA DOS REIS VIEIRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6718754596110523>

JACKELINE CORSINO GONÇALVES - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7624012792515788>

ANTONIO VICTOR RODRIGUES DA SILVA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3544791578435003>

THAYNARA ALVES RODRIGUES - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4786995114120632>

AMANDA SCHWANZ TURRA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2710076852061562>

ELISA SOARES FASSARELLA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/1594101734254996>

DÉBORA DOS SANTOS ALVES - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/3472269592541313>

AUREA MARIA DE JESUS NETA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9380452995592170>

LUIZ CARLOS FERRARINI - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória –
Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6417581983026358>

MARIA EDUARDA DE PAULA COMPER - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7905539405071001>

NATHALIA PINTO NASCIMENTO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2366898712132341>

JÚLIA RAPOSO VIEIRA MEDEIROS - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/8329746527459225>

SOFIA BATTAGIA DA SILVA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5122041232266112>

BRAYHAN CRISTOFER COSTA MELLO - Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/9448243469028980>

GABRIEL DE REZENDE TEIXEIRA BEDIM JANA - Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/6472691126793607>

GUILHERME MAIA CHAVES - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4454265664363075>

FABIO HENRIQUE WANZELER CARVALHO - Universidade Federal do Espírito Santo
- UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/2285614488318644>

VITÓRIA DE OLIVEIRA DE MELO - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/5264952575331250>

FERNANDA DAZILIO DOS REIS - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/7199711032104834>

ARTHUR AUGUSTO PATRÍCIO DA SILVA BATISTA - Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória – Espírito Santo. <http://lattes.cnpq.br/4538267566873516>

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

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

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

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

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

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



SOBRE OS ORGANIZADORES

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

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

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

LUANA SANTOS LOURO - Graduanda em Medicina no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve atualmente pesquisas sob orientação do Prof. Dr. Lúri Drumond Louro, Profa. Dra. Débora Dummer Meira

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

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

PAOLA OLIVEIRA LOPES - Possui graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas (2018, UFV), Mestrado em Biotecnologia (2022, UFES; Bolsista CAPES) e Doutorado em Biotecnologia (em andamento, UFES; Bolsista FAPES). Realizou estágio técnico-científico (Bolsista FAPES) na Universidade Oxford (Abr 2023 - Ago 2023) para trabalhar com a técnica de imunofluorescência multiparamétrica. Tem experiência em Biologia Molecular e Imunologia e atua na área de Imunologia celular, com ênfase no impacto da imunossenescência em doenças infecciosas.

ISABELA VALIM SARMENTO - Bacharel e Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), registrada no Conselho Regional de Biologia (CRBio) sob o número 121321/02-D. Mestre em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), com conclusão em 2022. Atualmente, cursa Doutorado em Biotecnologia na mesma instituição, sob orientação do professor Daniel Cláudio de Oliveira Gomes.

ARIADNE MENDES DE QUEIROZ - Possui graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília (2016) e pós-graduação em Imunologia Clínica (2020). Atualmente, pesquisadora bolsista pela FAPES na Universidade Federal do Espírito Santo, atuando no Laboratório de Imunobiologia do Núcleo de Doenças Infecciosas,

em projetos de pesquisa sobre o papel de células imunológicas senescentes na imunopatogênese de doenças infecciosas, em especial no contexto da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Tem experiência na área de análises clínicas, com ênfase em rotina hospitalar de média e alta complexidade.

JULIA MIRANDA FARDIN - Graduada em Ciências Biológicas e mestrado em Biociências e Biotecnologia, ambos pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Especialista em Análises Clínicas pela EMESCAM. Atualmente atua como Assistente de Laboratório no Núcleo de Doenças Infecciosas na Universidade Federal do Espírito Santo, UFES- Vitória, ES.

NICOLLI RIBEIRO DE JESUS - Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e atualmente é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da mesma instituição. É certificada em consultoria de amamentação e cuidados com o recém-nascido pela AMA Consultoria. Coautora de obra na área de Metodologia de Pesquisa Científica. Dedicar-se, ainda, ao aperfeiçoamento da proficiência na língua inglesa.

FLAVIA CRISTINA GRASSELLI RODRIGUES - Graduada em Fisioterapia (Bacharelado) pelo Centro Universitário Salesiano (2005), com participação em projeto de Iniciação Científica no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Possui especialização em Fisioterapia Hospitalar com treinamento em serviço pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM, 2007). Atuou profissionalmente como fisioterapeuta no Vitória Apart Hospital (2007–2010) e, posteriormente, na Santa Casa de Misericórdia de Ouro Preto (2011–2017). Em 2017, ingressou como fisioterapeuta na Prefeitura Municipal de Mariana (MG), permanecendo no cargo até o final de 2018. Concluiu, em 2018, especialização em Acupuntura, a partir da qual passou a atuar com atendimentos especializados em Fisioterapia nas diversas áreas, bem como em acupuntura. Atualmente, é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da UFES, desenvolvendo a pesquisa intitulada *“Riscos Associados à Infecção pelo Vírus da Chikungunya durante a Gestaçãõ”*, sob a orientação da Dra. Creuza Rachel Vicente.

CARLOS HENRIQUE DETTMANN FANTECELLE DE CASTRO - É Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo, onde também recebeu bolsa de intercâmbio financiada pelo CNPq em Queen Mary University of London, Londres - Reino Unido, pelo programa Ciência sem Fronteiras. Fez Mestrado em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo, onde realizou pesquisa em lesões de pacientes com leishmaniose cutânea. Sua pesquisa de mestrado

avaliou a expressão gênica na pele durante a infecção, com foco em Imunologia e Imunopatogênese da doença, e especialmente o mecanismo de Imunossenescência. Também possui título de Doutor em Doenças Infecciosas no mesmo programa e instituição, onde atuou em diversos projetos em análises de Bioinformática. Seus principais focos de estudo são as Análises Transcriptômicas, tanto na resposta imunológica vista nas diversas formas da Leishmaniose Tegumentar Americana quanto em alterações imunológicas decorrentes do envelhecimento, e as Análises de Imunofluorescência Multiparamétricas.

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

LUCIANA POLACO COVRE - Possui graduação em Farmácia (2009). Concluiu o Mestrado (2013; Bolsista CAPES) e Doutorado (2018; Bolsista CAPES) em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Realizou um período sanduíche na University College London (2015-2016; Bolsista CAPES). Atuou como Assistente de pesquisa na University College London -Division of Infection and Immunity (2017). Realizou Pós-doutorado no laboratório de Imunobiologia do

Núcleo de Doenças infecciosas da UFES (novembro 2019 - fevereiro 2021) e no laboratório de “Immunosenescence and Ageing” da University College London -Division of Medicine (2021-2023). Atualmente é bolsista de Pós-doutorado Sênior (PDS) no Laboratório de Imunomodulação do IBCCF, UFRJ. Atua principalmente na área de Imunologia com ênfase no estudo de doenças infecciosas e parasitárias, assim como no estudo sobre os mecanismos que controlam a diferenciação e senescência de células imunológicas. Membro da Sociedade Brasileira de Imunologia e British Society for Immunology.

CREUZA RACHEL VICENTE - Professora do Departamento de Saúde Coletiva e do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. É Ph.D. em Pesquisa Médica - Saúde Internacional pela Ludwig-Maximilians-Universität München (2016) revalidado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (Doutor em Epidemiologia) (2017), com pós-doutorado em andamento no Programa de Doenças Infecciosas Emergentes da Duke-National University of Singapore (Duke-NUS Medical School). Mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Espírito Santo (2012) e graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Espírito Santo (2009). Tem experiência em pesquisa nas áreas de Saúde Coletiva e Internacional, com ênfase em Epidemiologia das Doenças Infecciosas. Interesses principais: Arboviroses, doenças infecciosas emergentes e reemergentes, saúde única, saúde global, vigilância em saúde, internacionalização do ensino e pesquisa, e educação interprofissional. Possui projetos em parceria com diversas instituições nacionais e internacionais: Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Ludwig-Maximilians-Universität-München (LMU), Technische Universität München (TUM), Duke-NUS Medical School, University of Bristol, Kolegji AAB Kosovo, Universidade Católica de Moçambique, NIMR-Mbeya Medical Research Center Tanzania, University of Dar es Salaam-Mbeya e Università Degli Studi di Ferrara.

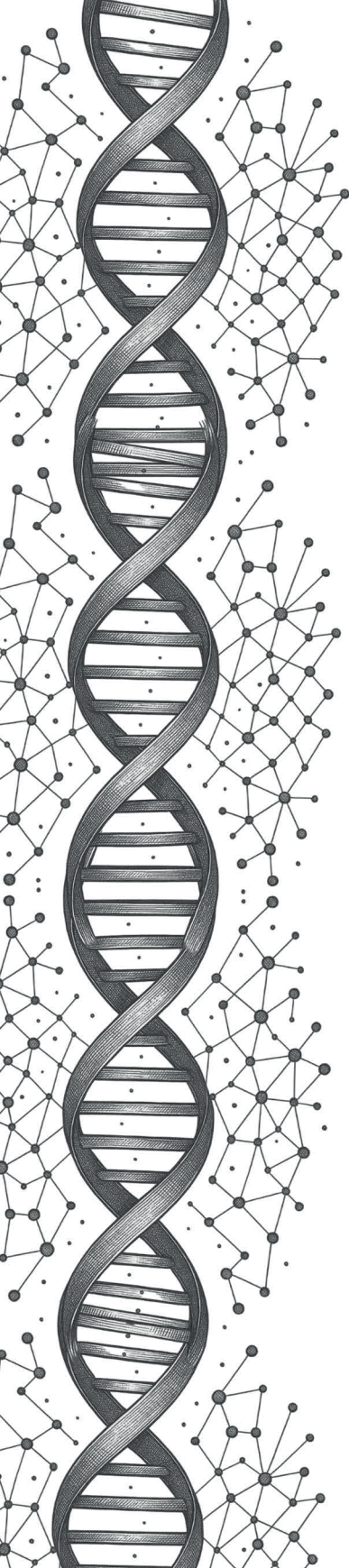
DANIEL CLÁUDIO DE OLIVEIRA GOMES - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Ouro Preto (2003), mestrado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2005) e doutorado em Ciências Biológicas (Biofísica) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Harvard Medical School (Boston-USA). Atualmente é professor associado da Universidade Federal do Espírito Santo e atua em projetos que vislumbram o impacto da imunosenescência de células T e NK na imunopatogênese da Leishmaniose cutânea humana. Além disso, atua em projetos associados a diferenciação de células residentes de memória e imunoregulação durante a leishmaniose cutânea.

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.

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

DÉBORA DUMMER MEIRA - Farmacêutica formada na Universidade Federal do Espírito Santo, realizou a Especialização em Bioquímica, Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro em parceria com o Instituto Nacional de Câncer, Pós-Doutorado em Biociências pela UERJ. Atua na área de bioprospecção de novos fármacos, oncologia translacional, genética, oncogenética, bioinformática, COVID e Astrobiologia. Formou/orientou mais de 140 alunos ao longo de sua carreira acadêmica, publicou 59 artigos em periódicos internacionais. Desde 2013 é Professora e Pesquisadora da UFES, atuando no Núcleo de Genética Humana e Molecular. É bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A do CNPq, sendo orientadora permanente do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Dentre as colaborações internacionais podemos citar projetos realizados em parceria com o Boston Childrens Hospital/ Harvard Medical School, MD Anderson Cancer Center, Massachusetts Institute of Technology (MIT) (Estados Unidos); University of Alberta (Canadá); Duke - National University - Medical School (Singapura); Universidad de Buenos Aires (Argentina);

University of Bucharest (Romênia); National Center for Child Health and Development (Japão); Russian Academy of Sciences; Universidade NOVA de Lisboa (Portugal); Second Military Medical University (China); Observatoire de la Côte d'Azur (França); Weizmann Institute of Science (Israel); NASA (National Aeronautics and Space Administration/EUA). Coordena projetos de extensão na UFES, incluindo a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo, o Serviço de Aconselhamento em Oncogenética no HUCAM/ES, a Divulgação Científica do NGHМ e Cursos de Extensão no formato MOOCs.



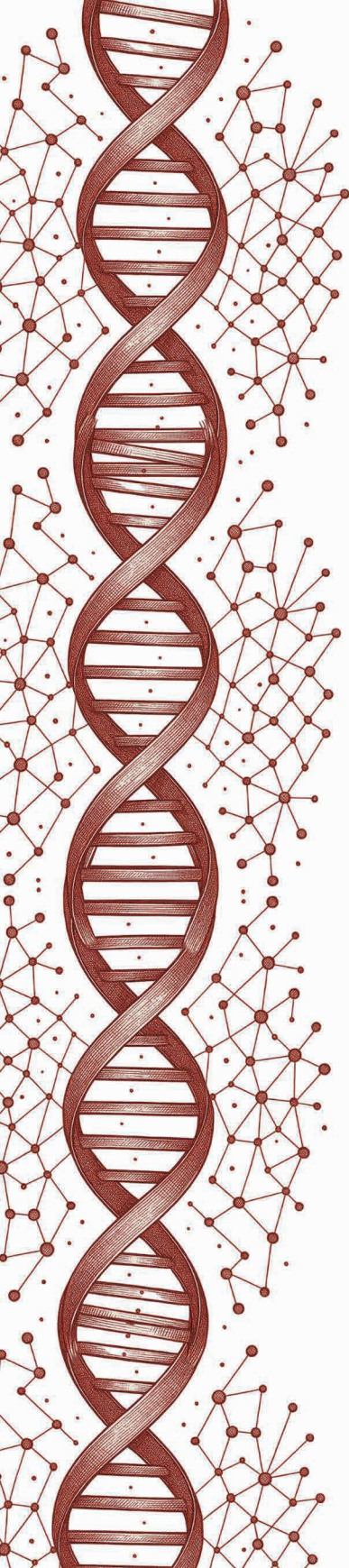
Bioinformática aplicada à Oncogenética: uma nova ferramenta para casos complexos

 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

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)

 www.facebook.com/atenaeditora.com.br