

# PRESENÇA DE POLIMORFISMO NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2* CLASSIFICADOS COMO DE SIGNIFICADO INCERTO EM PACIENTE COM HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA PARA CÂNCER DE MAMA: RELATO DE UM CASO

PRESENCE OF POLYMORPHISM IN *BRCA1* AND *BRCA2* GENES CLASSIFIED AS UNCERTAIN SIGNIFICANCE IN PATIENT WITH POSITIVE FAMILY HISTORY FOR BREAST CANCER: ONE CASE REPORT

ANA CLAUDIA BARBOSA DE SOUSA<sup>1</sup>, ANA LETÍCIA MENDOÇA DE OLIVEIRA<sup>2</sup>, GLEICIELLE BARBOSA SOUSA OLIVEIRA<sup>2</sup>, MARIA ALICE FONSECA FERNANDES<sup>2</sup>, TALITA DE SOUZA NEGRI MACHADO<sup>2</sup>, LUCIANO DE SOUZA VIANA<sup>3\*</sup>

1. Acadêmica do curso de graduação em medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) – Vitória – ES; 2. Acadêmica do curso de graduação em medicina no Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES - UNIVAÇO) – Ipatinga, MG; 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes– Univaço – Ipatinga, MG.

\* Rua João Patrício de Araújo, 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. [lsviana1@yahoo.com.br](mailto:lsviana1@yahoo.com.br)

Recebido em 20/02/2020. Aceito para publicação em 18/03/2020

## RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete a população feminina em todo o mundo. Os fatores que predispoem ao câncer de mama são: endócrinos, comportamentais, ambientais, genéticos, hereditários, idade e história reprodutiva. O caso relatado corresponde a uma paciente, 53 anos, pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama, classificado como luminal B de acordo com a imuno-histoquímica e estadiamento patológico conforme a 8ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC) pT1cN0M0, agrupamento I. De acordo com a história familiar positiva para o câncer de mama, solicitou-se pesquisa de mutação para os genes *BRCA1* e *BRCA2*, não sendo detectada mutação deletéria, mas evidenciou-se presença de polimorfismos classificados como variantes de significados incertos (VUS) nos genes *BRCA1* c.2612C> T / p.Pro871Leu e *BRCA2* c.1114A> C / p.Asn372His. A detecção de variantes de significado incerto nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* é relativamente comum e traz a necessidade de uma regular reanálise desses achados. É muito importante conhecer a diferença entre polimorfismo e mutação, pois o planejamento terapêutico do câncer de mama em pacientes com história familiar positiva para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário é dependente da presença ou não de mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de Mama, hereditário, polimorfismo.

## ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent neoplasm that affects the female population in the world. The factors that predispose to breast cancer are: age, endocrine factors, reproductive history, behavioral factors, environmental and hereditary genetic factors. To evaluate the presence of polymorphism in *BRCA1* and *BRCA2* genes classified as of uncertain

significance in a patient with a positive family history of breast cancer treated at the Oncology Unit of Márcio Cunha Hospital and to analyze the difference between mutation and polymorphism. The reported case corresponds to a patient 53 years old, postmenopausal with breast cancer diagnosis, classified as luminal B according to immunohistochemistry and pathological staging according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) pT1cN0M0, grouping I. According to a positive family history of breast cancer, a mutation search was requested for the *BRCA1* and *BRCA2* genes, and no deleterious mutation was detected, but there was evidence of polymorphisms classified as uncertain significance variants (VUS) in *BRCA1* genes c.2612C> T / p.Pro871Leu and *BRCA2* c.1114A> C / p.Asn372His. The detection of variants of uncertain significance in the *BRCA 1* and *BRCA 2* genes is relatively common and necessitates a regular reanalysis of these findings. It is very important to know the difference between polymorphism and mutation, since the therapeutic planning of breast cancer in patients with a positive family history for hereditary breast and ovarian cancer syndrome is dependent on the presence or absence of mutations in the *BRCA 1* and *BRCA 2* genes.

**KEYWORDS:** Breast cancer, hereditary, polymorphism.

## 1. INTRODUÇÃO

Devido ao avanço na medicina, a expectativa de vida populacional cresceu significativamente. No Brasil, em 1900, vivia-se em média 37,7 anos e, em 2014, esse número passou a ser de 75,4 anos. Por outro lado, com o envelhecimento das pessoas, o número de casos de câncer também aumentou<sup>1</sup>.

O câncer é uma doença genética que surge do processo clonal de variantes celulares malignas que se formam devido à perda de controle do ciclo celular. Os proto-oncogenes (genes normais) podem transformar-se em oncogenes por meio de mudanças na estrutura do

gene ou por meio de mudanças na regulação da expressão do gene, resultando em um aumento ou na produção inadequada de proteínas promotoras de crescimento estruturalmente normais. Essas alterações genéticas podem ocorrer por ação de agentes ambientais, como substâncias químicas, radiação ou vírus. Os genes supressores de tumor (antioncogenes), como o *p53*, codificam proteínas que inibem a divisão celular e regulam a apoptose. Quando ocorre mutação, esses genes perdem a capacidade de controle da proliferação e da divisão celular<sup>2</sup>.

A sequência de DNA de uma determinada região do genoma é notavelmente semelhante entre os cromossomos transportados por indivíduos diferentes em todo o mundo. No entanto, em todas as populações humanas, têm sido identificadas e catalogadas muitas dezenas de milhões de diferenças de um único nucleotídeo e mais de um milhão de variantes mais complexas. Se uma variante é considerada formalmente como um polimorfismo ou mutação, depende inteiramente de sua frequência populacional. Se a frequência for superior a 1% dos alelos na população, considera-se como polimorfismo. Já as mutações são aquelas que se encontram em menos de 1% dos indivíduos<sup>3</sup>.

O efeito cancerígeno familiar pode ocorrer quando dois genes supressores de maior importância, como *BRCA1* e *BRCA2*, perdem suas funções nos dois alelos decorrentes de mutações, inclusive na linhagem germinativa. Os genes *BRCA*s desempenham importantes funções em diferentes processos celulares, incluindo a ativação e a regulação transcricional, o reparo de lesões no DNA, além do controle do ciclo celular, da proliferação e da diferenciação celular. Ao sofrerem alguma mutação, os antioncogenes podem perder sua capacidade protetora, predispondo o aparecimento de tumores malignos. Existem mais de 100 tipos de cânceres documentados; entre os principais, está o câncer de mama<sup>4</sup>.

O câncer de mama é considerado um grave problema de saúde pública, pois é o segundo tipo de câncer que mais acomete a população em geral e é o tumor mais frequente na população feminina, excluindo o câncer de pele não melanoma, sendo responsável por cerca de 25% dos casos novos por ano. Esse tipo de câncer também acomete homens, com uma incidência de apenas 1% do total de casos da doença<sup>5</sup>.

Entre os fatores que contribuem para a predisposição ao câncer de mama, estão menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez tardia, uso de contraceptivos orais por longo período, terapia de reposição hormonal pós-menopausa, consumo de bebida alcoólica, excesso de radiação, obesidade, tabagismo e síndromes genéticas associadas provenientes de mutações em gene herdado<sup>6</sup>.

O câncer de mama hereditário relaciona-se a uma mutação genética de padrão mendeliano que ocorre em cerca de 5 a 10% de todos os casos desse tipo de câncer. Já foram identificadas diversas mutações associadas ao desenvolvimento do câncer de mama

hereditário; entre as principais citam-se síndrome de Li-Fraumeni, síndrome hereditária do câncer de mama e ovário, síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e câncer colorretal, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de câncer de mama associado a mutações do gene *PALB2*, síndrome de Cowden e síndrome do câncer gástrico difuso<sup>7</sup>.

Diante disso, é importante que, em pacientes diagnosticados com câncer de mama, haja investigação de história familiar. Havendo indícios de casos positivos na família, deve-se avaliar a necessidade de realizar testes genéticos. Dessa forma é possível aprimorar o diagnóstico, o que influenciará num tratamento mais adequado e específico para a patologia diagnosticada<sup>8</sup>.

## 2. CASO CLÍNICO

Trata-se de uma paciente de 53 anos, gênero feminino, pós-menopausa, leucoderma, casada, natural de Ipatinga em Minas Gerais, admitida na Unidade de Oncologia do Hospital Márcio Cunha em fevereiro de 2016, devido a nódulo mamário detectado durante realização de mamografia e ultrassonografia de rastreamento.

O primeiro exame de prevenção contra o câncer de mama foi realizado aos 40 anos de idade, após orientação do mastologista. A paciente foi classificada como portadora de alto risco para desenvolvimento de câncer de mama, baseada no modelo de predição de Gail (menarca aos quatorze anos de idade, primeira gestação com idade maior que trinta anos, presença de um familiar de primeiro grau com câncer de mama, realização de mais de 1 biópsia na mama, ausência de atipia nas biópsias realizadas). O risco estimado na época foi de 2, 7% para desenvolvimento de câncer de mama até os quarenta e cinco anos e de 27, 5% durante a vida.

Como apresentava mamas densas ao exame de mamografia, realizava também anualmente ultrassonografia das mamas e axilas. Durante quinze anos consecutivos, os achados em ambos os exames eram de benignidade, sendo categorizados como *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADIS) 2. Entretanto, seis meses antes da admissão na Oncologia, o ultrassom da mama esquerda evidenciou um nódulo infracentimétrico BI-RADIS 3 – provavelmente benigno. A descrição radiológica citava nódulo ovalado, hipoeocogênico, circunscrito, medindo 0,9 x 0,3 x 0,7 cm, distando dez centímetros do mamilo e oito milímetros da pele no quadrante inferior externo da mama. Decidiu-se por monitorização clínica com autoexame mensalmente, além de controle ecográfico após seis meses.

O novo ultrassom mostrou crescimento do referido nódulo (agora 1,5 centímetros no maior diâmetro), sendo reclassificado como BI-RADS 4C. Foi então realizada *core biopsy* com exame anatopatológico diagnosticando carcinoma ductal infiltrante (CDI), grau histológico 3 (classificação de Nottingham, modificação do Scarff-Bloom-Richardson). Análise de

imuno-histoquímica (IHQ) do material biopsiado mostrou receptor de estrogênio (RE) positivo em 20%, receptor de progesterona (RP) negativo, receptor de crescimento de fator humano (HER 2) negativo e o antígeno Ki67 80 %, sendo o tumor classificado como luminal B.

O estadiamento clínico ao diagnóstico era de doença inicial, sem evidência de disseminação regional ou sistêmica. Assim, a paciente foi submetida a cirurgia conservadora, com segmentectomia na mama esquerda e pesquisa do linfonodo sentinela ipsilateral, seguida de reconstrução mamária com prótese de silicone. Análise anatomopatológica do produto cirúrgico detectou carcinoma ductal infiltrante, medindo 1, 3 centímetros, margem profunda comprometida e ausência de metástase em um linfonodo sentinela examinado, estadiamento patológico conforme a 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* foi pT1cN0M0, agrupamento I.

Como a paciente preenchia os critérios do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para pesquisa de câncer de mama e ovário hereditário (mãe e avó materna com diagnóstico de câncer de mama), foi solicitada pesquisa de mutação nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*. Não foi detectada nenhuma mutação deletéria, mas foram evidenciados polimorfismos classificados como variantes de significados incertos (VUS), tanto no gene *BRCA 1* quanto no gene *BRCA 2* (Quadro 1).

Quanto ao risco de recorrência tumoral, a paciente foi classificada como risco intermediário pelo critério de *St. Gallen* (tumor menor que 2 centímetros, idade maior que trinta e cinco anos, ausência de metástase linfonodal, mas receptor de estrogênio fracamente positivo e presença de grau histológico 3). Entretanto, foi estimado um benefício absoluto de 4% a favor do uso de quimioterapia com três drogas pelo algoritmo *PREDICT 2.0*. A indisponibilidade comercial no Brasil dos testes de predição molecular para benefício de quimioterapia como *MammaPrint*, *Oncotype DX* ou *EndoPredict* impediu essa análise na época.

Durante o planejamento multidisciplinar do tratamento (oncologista clínico, radio-oncologista e mastologista) foram valorizados os fatores de mau prognóstico, como a presença da margem cirúrgica comprometida associada ao grau histológico 3. Assim, decidiu-se pela prescrição de quimioterapia baseada em antracíclico com regime denominado AC-T adjuvante (Doxorrubina associada a Ciclofosfamida, durante quatro ciclos, com intervalo de vinte e um dias, seguida de doze semanas consecutivas de Paclitaxel), seguida de radioterapia adjuvante (50 Gy em vinte e cinco frações durante 5 semanas; 2Gy/fração), além de hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno (planejado 5 anos de tratamento hormonal).

Durante todo o tratamento sistêmico e local, a paciente apresentou boa adesão ao plano terapêutico e teve boa tolerância, com ausência de evento adverso grau maior que 2. Os eventos adversos apresentados foram alopecia, fadiga, câibras, neuropatia sensitiva em membros inferiores e membros superiores, diarreia e

flebite. Após sessenta dias do término da radioterapia, evoluiu com resolução completa de todos os eventos citados.

Atualmente, a paciente está em uso de tamoxifeno adjuvante, com ótima tolerância ao medicamento. Evoluiu assintomática e sem evidência de doença em atividade, sendo a última avaliação do *status* oncológico realizada em janeiro de 2019.

Como comorbidades, a paciente apresenta gastrite atrófica autoimune, asma de difícil controle, vitiligo e osteopenia. Tomografia de tórax evidencia extenso calo ósseo no osso esterno, possivelmente relacionado a remodelamento ósseo pós múltiplas fraturas por insuficiência.

**Quadro 1.** Resultado do teste genético realizado pela técnica de sequenciamento seguido de MLPA disponível no prontuário eletrônico TASY. Não foram encontradas mutações germinativas reconhecidamente deletérias nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Outras variações foram detectadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e, dadas as evidências atuais da literatura científica, não são consideradas deletérias.

**Material:** Sangue periférico.

**Indicação:** História Familiar sugestiva de Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer Mama e Ovário.

**Método:** Todos os exons codificantes dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* e as respectivas regiões intrônicas flanqueadoras imediatamente adjacentes foram amplificadas e sequenciadas utilizando uma plataforma de sequenciamento de nova geração (Ion Torrent PGM). Além disso, a presença de rearranjos gênicos envolvendo um ou mais exons dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* foi verificada por meio de técnica de MLPA (Multiplex de Sondas Dependente de Ligação). Caso alterações possivelmente deletérias forem detectadas, estas são confirmadas por uma segunda reação de PCR seguida de sequenciamento bidirecional (utilizando sequenciador ABI 3500 XL).

Resultado *BRCA 1*: Ausência de mutações germinativas reconhecidamente deletérias.

Resultado *BRCA 2*: Ausência de mutações germinativas reconhecidamente deletérias.

Outras variações detectadas:

*BRCA1*: c.2612C> T/p.(Pro871Leu).

*BRCA2*: c.1114A>C p.(Asn372His); c.3807T>C; c.4563A>G; c.6513G>C.

### 3. DISCUSSÃO

O presente estudo traz a discussão sobre métodos de avaliação de risco individual para desenvolvimento de câncer de mama, modalidades de tratamento e estratégias de seguimento oncológico utilizando o caso de uma paciente com diagnóstico de carcinoma ductal invasor da mama esquerda, história familiar positiva para essa nosologia (terceira geração consecutiva com esse diagnóstico) e presença de polimorfismo nos genes *BRCA1* e *BRCA2* classificados como de significado incerto.

Atualmente, os testes mais comumente utilizados e validados para quantificar o risco de câncer de mama são o modelo de Gail<sup>9</sup>, o modelo de Claus e BRCAPRO<sup>10</sup> e o de Tyrer-Cuzick<sup>11</sup>. Um indivíduo é considerado como de alto risco quando qualquer um dos modelos acima estimar um risco maior que 20% para desenvolvimento de câncer de mama<sup>12</sup>. A paciente relatada neste estudo foi classificada como alto risco pelo modelo de Gail durante consulta com mastologista

aos quarenta anos de idade (risco estimado de 2, 7% para desenvolvimento de câncer de mama até os quarenta e cinco anos e de 27, 5% durante a vida). Por essas razões, realizou anualmente mamografia e ultrassonografia das mamas como estratégia de rastreamento buscando diagnóstico precoce de câncer de mama (prevenção secundária). Vale a pena ressaltar que a estratégia adotada para essa paciente permitiu o diagnóstico precoce do câncer de mama (tumor menor que 2 centímetros), aumentando sua chance de cura<sup>13</sup>.

Durante a avaliação de uma paciente, dados sugestivos da **síndrome** de câncer de mama e ovário hereditário incluem: (a) dois ou mais casos de câncer de mama e/ou ovário em idade precoce (pré-menopáusicos); (b) múltiplos casos na família; (c) câncer de mama bilateral; e (d) padrão de transmissão vertical. Apesar de não existir um critério universalmente aceito e validado, observa-se uma maior aceitação do critério preconizado pelo NCCN (Quadro 2).

**Quadro 2.** Diretrizes 2017 do NCCN para indicação do teste em pacientes com suspeita de síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (um ou mais dentre os cinco)

1. Família com mutação detectada em *BRCA1* ou *BRCA2*

2. História pessoal de câncer de mama associada a um ou mais dos seguintes critérios:

- diagnóstico antes dos 40 anos
- diagnóstico antes dos 50 anos ou 2 tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral) associado a um ou mais casos de câncer de mama  $\leq 50$  ou um caso de câncer de ovário
- diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com câncer de mama e/ou ovário em qualquer idade
- familiar do sexo masculino com câncer de mama
- história pessoal de câncer de ovário
- ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (ex.: Ashkenazi)

3. História pessoal de câncer de ovário

4. História pessoal de câncer de mama em homem, particularmente se forem observados um ou mais dos seguintes critérios:

- familiar do sexo masculino com câncer de mama
- familiar do sexo feminino com câncer de mama e/ou ovário.

O limiar para indicação do teste genético adotado na maioria dos centros varia entre 10% e 20%<sup>14,15</sup>. A recomendação é testar primeiro um indivíduo acometido por câncer na família, conforme realizado no caso descrito. A pesquisa de mutações germinativas nos **genes** do *BRCA1* e do *BRCA2* é complexa e cara e,

apesar de reconhecida como necessária, não é disponível na rede pública de saúde e apenas recentemente foi incorporada no Rol da Agência Nacional de Saúde (ANS). Parte dessa dificuldade é relacionada ao tamanho desses genes e à heterogeneidade molecular descrita na síndrome<sup>9</sup>.

Seguindo os critérios do NCCN descritos acima, durante o planejamento terapêutico da presente paciente, foi solicitada pesquisa de mutações nos genes do *BRCA1* e *BRCA2*. A ausência de mutação deletéria no teste realizado permitiu a prática de cirurgia conservadora, mas as alterações identificadas como variantes de significado incerto trouxeram a necessidade de uma regular reanálise desses achados para que as ações oncológicas sejam continuamente atualizadas e assim assertivas.

O teste genético para pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é de grande importância para diagnóstico precoce e possível aconselhamento sobre medidas preventivas primárias, como a mastectomia profilática. Pode ser ainda realizado aconselhamento genético aos familiares. Caso fossem detectadas mutações germinativas nos genes que predisõem à síndrome hereditária de câncer de mama e ovário, a paciente poderia ter sido acompanhada por uma equipe multidisciplinar para impedir o desenvolvimento da doença<sup>16</sup>.

Mesmo utilizando estratégias modernas e complementares para identificação de mutações germinativas nos genes do *BRCA*, resultados negativos ou inconclusivos (presença de variantes de significado incerto) são frequentes, ocorrendo em 10% a 20% dos casos, o que determina cautela durante sua interpretação<sup>17</sup>.

**Quadro 3.** Estimativas de risco cumulativo de desenvolver câncer até os setenta anos em portadores (as) de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

Risco cumulativo para	Mutações gene <i>BRCA1</i>	Mutações gene <i>BRCA2</i>
Câncer de mama	70%-85%	Mulheres 70%-85% Homens 5%-10%
Câncer de mama contralateral	40%-60%	52%
Câncer de ovário	20%-60%	10%-20%
Câncer de cólon	6%	-
Câncer de pâncreas	-	Homens 2% Mulheres 1,5%
Câncer de próstata	8%	7% (20% até 80 anos)
Outros (exceto mama, ovário, próstata, pâncreas e pele não melanoma)	-	20% (estômago, melanoma, cólon, vias biliares)

O tratamento do câncer de mama evoluiu bastante nos últimos anos. Estratégias conservadoras substituíram as cirurgias radicais, tanto na abordagem do tumor primário quanto no tratamento cirúrgico da axila. A ausência de mutação patogênica nos genes *BRCA* associada ao diagnóstico precoce no caso relatado permitiram a eliminação do tumor, ao mesmo

tempo que preservava a funcionalidade do membro superior (realizada pesquisa do linfonodo sentinela ao invés do esvaziamento axilar) além da atenção com a estética (cirurgia conservadora com reconstrução imediata). Já o tratamento sistêmico realizado seguiu as diretrizes do NCCN e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), utilizando as características do tumor (tamanho, grau histológico, margem cirúrgica e subtipo molecular).

Devido à indisponibilidade no Brasil de testes moleculares para predição de benefício da quimioterapia, como os testes Oncotype Dx e o Mammprint, e pelo alto custo para envio do material ao exterior para essa análise, utilizam-se na prática atual modelos de predição de risco de recidiva sistêmica (exemplo: *Predict 2.0*). Essa ferramenta online auxilia na avaliação do benefício da quimioterapia adicional à taxa de sobrevida após a cirurgia, levando em consideração as características do tumor e o resultado da imuno-histoquímica, como descrito no quadro 4. Segundo o modelo PREDICT 2.0, a adição de quimioterapia adjuvante no plano de tratamento do presente caso aumentou em 4% a chance de cura, determinando uma sobrevida global de 96% em 5 anos.

**Quadro 4.** Estratificação Predict 2.0 adaptado com os resultados da paciente.

Variável	
Idade do diagnóstico	51 anos
Após a menopausa?	Sim
RE status	Positivo
HER2 status	Negativo
Ki-67	Positivo
Tamanho do tumor	1,3 cm
Grau do tumor	3
Detectado por	Triagem
Linfonodos positivos	0

A pesquisa de mutação dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* resultou em ausência de mutações germinativas reconhecidamente deletérias. Entretanto, foram detectadas variações de significado incerto tipo missense (*BRCA1*: c.2612C> T/p.(Pro871Leu); *BRCA2*: c.1114A>C p.(Asn372His); c.3807T>C; c.4563A>G; c.6513G>C).

Um estudo realizado por Cherbal<sup>18</sup>, em pacientes portadores de câncer de mama e/ou ovário da Argélia e seus familiares, analisou cento e uma amostras de DNA. O objetivo principal era identificar variantes de significado incerto e polimorfismos missense nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, levando em consideração a história familiar positiva para o câncer de mama, assim como a paciente do caso relatado. Os seguintes critérios foram avaliados na seleção: mulheres com história de dois ou mais parentes do mesmo lado da família com câncer de mama e/ou ovário, parentes do sexo masculino com

câncer de próstata ao longo de três gerações em qualquer idade, dois ou mais casos de câncer de mama e/ou ovário em parentes de primeiro grau, casos de câncer de mama bilateral, câncer de mama e/ou de ovário antes dos 40 anos, parentes do sexo masculino com câncer de mama.

Entre os resultados descritos, dez novas variantes de significado clínico desconhecido foram encontradas (3 *BRCA1* e 7 *BRCA2*). Dentre as variantes, vários polimorfismos tipo missense, sendo um deles no gene *BRCA1* c.2612C> T / p.Pro871Leu. Esta alteração foi detectada em alta frequência nas argelianas com história familiar positiva para Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditária, mas testadas negativamente para as mutações germinativas no *BRCA1* e *BRCA2*. Foi então sugerida uma possível participação dessas VUS na susceptibilidade ao câncer de mama e/ou ovário. Dessa forma, um estudo maior está sendo conduzido para definir o papel desses polimorfismos na carcinogênese do câncer de mama das argelianas<sup>18</sup>.

É importante ressaltar que, diante de uma variante de significado desconhecido, torna-se necessário reavaliar o significado do teste genético a cada seis meses. Para isso, utiliza-se a literatura científica (PUBMED), além dos bancos de dados públicos, como o COSMIC<sup>19</sup>. As VUS relatadas no caso em estudo mantém esse status segundo revisão no banco de dados "COSMIC" durante a última consulta de seguimento.

#### 4. CONCLUSÃO

É fundamental conhecer a diferença entre polimorfismo e mutação, pois as ações de prevenção primária, prevenção secundária e planejamento terapêutico são dependentes desse entendimento.

O planejamento terapêutico do câncer de mama em pacientes com história familiar positiva para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário também é dependente da presença ou não de mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*.

A detecção de variantes de significado incerto nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* é relativamente comum e estipula a necessidade de uma regular reanálise desses achados para que as ações oncológicas sejam continuamente atualizadas e, assim, assertivas.

A estratégia de rastreamento contra o câncer de mama com realização anual de mamografia e ultrassonografia nesta paciente classificada como de alto risco pelo modelo de Gail permitiu o diagnóstico precoce do câncer de mama.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Oliveira N. IBGE: Expectativa de vida dos brasileiros aumentou mais de 40 anos em 11 décadas [internet]. Rio de Janeiro, 2016. [acesso em 25 nov. 2016]. Disponível em: <http://agenciabrasil.etc.com.br/geral/noticia/2016-08/ibge-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumentou-mais-de-75-anos-em-11>
- [2] Belizário JE. O Próximo Desafio, Reverter o Câncer. *Ciência Hoje*. 2002; 31 (184): 51-57.

- [3] Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Thompson & Thompson *Genética Médica*. 8ª ed. Chicago (IL): Elsevier Brasil; 2008.
- [4] Cardoso M, Faganello T, Frizzo MN. Avaliação dos marcadores moleculares de pacientes com carcinoma mamário: uma revisão. *Revista Saúde Integrada*. 2015; 8 (15-16).
- [5] Yoshinari STV, Júnior GHY, Masson MV, Mello LF. Vivência de mulheres frente ao câncer de mama: revisão da literatura brasileira. *Revista Ciências em Saúde*. 2017; 7.
- [6] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Tipos de Câncer [internet]. Rio de Janeiro; 2016. [acesso em 10 out. 2016]. Disponível em: [www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama).
- [7] Centro de Pesquisa Sobre o Genoma Humano e Celulas-tronco. Síndromes de Câncer Hereditário [internet]. São Paulo; 2016. [acesso em 15 out. 2016]. Disponível em: [www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/sindromes-de-cancer-hereditario](http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/sindromes-de-cancer-hereditario).
- [8] Santos JP. Prevalência de critérios para avaliação genética em pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria [dissertação] [lume]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. [acesso em 26 de ago. 2018]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/143202>.
- [9] National Cancer Institute. The Breast Cancer Risk Assessment Tool [internet]. Bethesda, EUA; 2019. [acesso em 09 jun. 2019]. Disponível em: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
- [10] Benson AP. About cyrillic [internet]. Brenford, UK; 2019. [acesso em 02 jun. 2019]. Disponível em: <http://www.apbenson.com/about-cyrillic/>.
- [11] IBIS. Breast Cancer Risk Evaluation Tool. 2019. [acesso: 04 jun. 2019] Disponível em: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>.
- [12] Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, Kasamesup V, Thakkestian A. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):1–10.
- [13] Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1438–1447.
- [14] Kennedy R, Quinn J, Johnston PG, Harkin P. Genetic testing for BRCA1 mutation in the UK. *The Lancet*. 2003; 361(9352):95-188.
- [15] Bodmer D, Ligtenberg MJ, van der Hout AH, et al. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of 'easy to apply' probability models. *Br J Cancer*. 2006;95(6):757–762.
- [16] NCCN- National Comprehensive Cancer Network. Diretrizes da NCCN para Detecção, Prevenção e Redução de Riscos do Câncer da Mama, 2017.
- [17] Costa EC, Vargas FR, Moreira AS, et al. Founder effect of the BRCA1 5382insC mutation in Brazilian patients with hereditary breast ovary cancer syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;184(1):62–66.
- [18] Cherbal F, Salhi N, Bakour R, Adane S, Boualga K, Maillot P. BRCA1 and BRCA2 unclassified variants and missense polymorphisms in Algerian breast/ovarian cancer families. *Dis Markers*. 2012;32(6):343–353.
- [19] Küntzer J, Eggle D, Klostermann S, Burtscher H. Human variation databases. Database (Oxford). 2010.