

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Departamento de Genética e Evolução
Disciplina de Genética Básica

CÂNCER DE MAMA

Karen G. d'Ávila*
Letícia F. Vargas*
Lisiane Machado*
Luciana B. de Sousa*
Paula Saffer**
Cláudio O. P. Alexandre***
Elisabeth C. Castro***

* Acadêmicos da 4ª série da FFFCMPA

** Monitora da disciplina de Genética Básica da FFFCMPA

*** Professores da disciplina de Genética Básica da FFFCMPA

Porto Alegre, 14 de novembro de 2000.

RESUMO

O câncer de mama hereditário corresponde de 5 a 10% do total dos cânceres de mama existentes.

Os principais genes envolvidos com essa patologia são os genes BRCA1 (localizado no cromossomo 17q 12-21) e BRCA2 (localizado no cromossomo 13q 12-13). Especula-se que esses genes atuem como genes supressores de tumor.

A maior parte das mutações, ocorridas na linhagem germinativa desses genes, em indivíduos susceptíveis ao câncer de mama hereditário, obedece ao padrão de herança autossômica dominante. No entanto, para que a doença se desenvolva, na maior parte dos casos, é necessário que haja uma segunda mutação atingindo o alelo remanescente (mutação em células somáticas).

Palavras-Chave: BRCA1; BRCA2; Câncer de Mama

ABSTRACT

Genetic predisposition is responsible for 5-10% of all breast cancer cases.

The main genes involved are BRCA1 (on chromosome 17q12-21) and BRCA2 (on chromosome 13q12-13). It is believed that these genes can act as tumour suppressor genes.

The majority mutations, that occur on the germline, in a person with susceptibility to breast cancer, obey an autosomal dominant trait. However, for an individual to develop the disease, for the most part, it is necessary a second mutation on the intact copy of the gene (a somatic mutation).

Key-words: BRCA1; BRCA2; breast cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é provavelmente o tipo de câncer mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos, que afetam a percepção de sexualidade e a própria imagem pessoal. Ele é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, mas acima dessa faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente¹. Câncer de mama é considerada uma doença complexa em nível genético^{2,3,4,5}. O câncer de mama hereditário aparece mais precocemente que nos casos esporádicos e, frequentemente, é multifocal e bilateral⁶.

Os primeiros relatos de câncer de mama com ligação familiar vêm da literatura romana, em torno do ano 100 d.C. No século XI, o cirurgião francês Paul Broca documentou, detalhadamente, o que seria um grupo de mulheres com câncer de mama, na família da sua mulher (madame “Z”), onde 10 de 24 mulheres foram afetadas pela doença, incluindo sua mulher. Em 1926, o ministro da saúde britânico documentou claras evidências de que parentes de primeiro grau de mulheres com câncer de mama tinham maior risco de desenvolver a doença⁶.

A susceptibilidade ao câncer de mama ocorre por herança tanto paterna quanto materna, e o risco aumenta de acordo com o número de indivíduos afetados na família. Por métodos de análise de segregação, um grupo liderado por Marie Claire King, em 1990, mapeou um gene que, se mutado, predispõe ao câncer de ovário e ao câncer de mama, designado BRCA1 (**BR**east **C**Ancer **1**)⁶. Um segundo gene, denominado BCRA2 (**BR**east **C**Ancer **2**), ao sofrer uma mutação, associa-se com câncer de mama hereditário e com câncer de mama em homens. Esse gene foi mapeado em 1995 por *Wooster et al.*⁶.

Homens que possuem duas cópias normais dos genes BRCA1 e 2 têm menos de 1% de risco de desenvolverem CM. O risco não está aumentado em homens com alteração no gene BRCA1. Entretanto, um homem com alteração no BRCA2 tem um risco de, aproximadamente, 7% de desenvolver a doença⁷.

Mutações nesse gene são particularmente prevalentes nas judias Asquenazitas, onde existem famílias com múltiplos membros atingidos⁸. Uma em cada 40 asquenazitas carrega uma mutação num dos genes (BRCA1 ou BRCA2) que predispõe ao CM. Essa alta frequência é o resultado da deriva genética,

ocorrida nessa população^{2,9,10}. É provável que a penetrância dessas mutações, no contexto de risco familiar aumentado de desenvolver câncer de mama, seja influenciado por outros fatores como idade, sexo, fatores ambientais, entre outros¹¹.

Este trabalho enfatizou os genes BRCA1 e BRCA2, uma vez que esses estão envolvidos em 84% dos casos de CM hereditário. Existem outros genes sendo investigados como possíveis predisponentes ao câncer de mama familiar, incluindo o gene da ataxia-telangectasia (ATM), TP53, gene de receptor dos hormônios andrógenos e muitos outros genes⁶.

EPIDEMIOLOGIA

Com 1 milhão de casos novos no mundo, a cada ano, o CM é a neoplasia maligna mais comum nas mulheres em geral e compreende 18% de todas as neoplasias femininas¹². As estatísticas indicam um aumento de sua frequência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento¹.

Essa patologia representa um problema de saúde pública importante, sendo a neoplasia maligna mais frequente entre mulheres da América do Norte e Europa, e a segunda causa de óbitos por câncer nessa mesma população^{8,13}. Nos Estados Unidos, a Sociedade Americana de Cancerologia indica que uma em cada 10 mulheres tem a probabilidade de desenvolver um câncer de mama durante a vida. Já o risco de morte por essa neoplasia é de 3,6% ou 1 em 282 casos⁸.

A incidência e a mortalidade padrões mais altas do mundo são encontradas no Reino Unido, com incidência entre mulheres de 50 anos perto de 2 a cada 1000 mulheres por ano, e sendo a causa isolada mais comum de morte entre mulheres com idade de 40 a 50 anos, contribuindo com aproximadamente 1/5 de todas as mortes nesse grupo¹².

No Brasil, o câncer de mama ocupa o primeiro lugar em mortalidade dentre os diversos tipos de câncer (dados do INCA, 1994)¹, sendo também a maior causa de morte entre as mulheres. Os índices de mortalidade tiveram um aumento no período de 1989 a 1994 (Ministério da Saúde/DataSUS). Dos 284.205 novos casos de câncer com previsão de serem diagnosticados em 2000, o câncer de mama será o principal a atingir a população feminina, sendo responsável por 28.340 novos casos e 8.245 óbitos¹. A região Sul do Brasil é a de maior incidência da doença, sendo responsável por 24,14% dos novos diagnósticos de neoplasia realizados em mulheres, seguida pelas regiões Sudeste (23,83%) e Nordeste (22,84%) (INCA/1996). Um dos fatores que contribui para a alta mortalidade é o avançado estadiamento da doença no momento em que as mulheres são submetidas ao primeiro tratamento. Em geral, 50% dos casos são diagnosticados em estágios avançados (III e IV)¹. A predisposição genética é responsável por 5 a 10% de todos

os casos de câncer de mama^{14,15}. Mutações no gene BRCA 1 são consideradas responsáveis por 45% das famílias com alto risco para câncer de mama¹⁶.

Partindo da prevalência em famílias propensas a câncer, mutações predisponentes nos genes BRCA1 e BRCA2 têm sido estimadas como ocorrendo em aproximadamente 1 a 2 pessoas em 1000¹⁷.

A prevalência de mutações, conferindo um risco de 50% ou mais para câncer de mama, é provavelmente 10 vezes maior do que a responsável pela fibrose cística, que é freqüentemente apontada como a desordem genética mais comum nas populações de origem européia¹⁸.

ASPECTOS CLÍNICOS DO CM

Aspectos Anatomo-histológicos

O quadrante superolateral da mama contém uma grande quantidade de tecido glandular e é onde a maior parte dos cânceres de mama se desenvolve¹⁹. A mama esquerda foi acometida em 58%, sendo que 66% dos tumores localizavam-se no quadrante superior externo²⁰.

As mamas são conjuntos de glândulas independentes cujos ductos desembocam na papila mamária. As mamas, na mulher adulta, são constituídas pelos ductos galactóforos e por porções secretoras tubuloalveolares.

Durante o ciclo menstrual, observam-se pequenas variações na estrutura histológica dessas glândulas, que se caracterizam por uma proliferação dos ductos e das partes secretoras aproximadamente na época da ovulação, e que coincidem com o maior teor de estrógeno circulante²¹.

A OMS classifica os tumores de mama em invasivos e não-invasivos. Os CM hereditários são, em sua maioria, tumores invasivos, predominando o tipo ductal infiltrante, responsável por 65 a 80% dos casos.

Fatores Predisponentes

⇐Idade

Menos de 1% de todos os CM ocorre em mulheres com menos de 25 anos de idade. Entretanto, após os 30 anos há um nítido aumento da incidência de câncer de mama²², apresentando um pico entre os 45 e 50 anos²³.

⇐História Familiar

Qualquer história familiar de CM aumenta o risco relativo geral do desenvolvimento da neoplasia mamária. Entretanto, o risco não é significativamente aumentado em mulheres cujas mães ou irmãs tiveram câncer de mama após a menopausa, enquanto que as mulheres cujas mães e irmãs tiveram câncer

de mama bilateral na pré-menopausa possuem um risco de 40-50%. Se a mãe ou irmã da paciente teve CM unilateral na pré-menopausa, seu risco de desenvolver CM é de aproximadamente 30%²².

⇐Dieta

Acentuadas diferenças geográficas na incidência de câncer de mama podem estar relacionadas à dieta, particularmente às variações na ingestão de gordura²². Além do depósito de gordura no tecido subcutâneo, conseqüente a dietas hipergordurosas, que leva a um aumento na conversão dos andrógenos, essas dietas promoveriam o crescimento de bactérias no intestino grosso, bactérias estas capazes de converter o colesterol em estrógenos²⁰.

⇐Fatores Reprodutivos e Hormonais

Quanto maior a fase reprodutiva de uma mulher, maior é seu risco de CM. Assim, a idade média da menarca é menor em mulheres que desenvolvem CM; e a menopausa precoce natural ou artificial protege contra o desenvolvimento de CM²².

⇐História de Câncer

As mulheres com história de CM possuem em risco de aproximadamente 60 a 80% de desenvolver CM microscópico na mama contralateral. Uma história de carcinoma de endométrio, carcinoma ovariano ou câncer de cólon também foi associada a um aumento do risco de câncer de mama²².

⇐Fatores Genéticos

Estudos de grupos familiares com alta prevalência para a doença e/ou com o aparecimento precoce demonstraram a presença nessas pacientes do gene BRCA1 com mutações em um dos seus alelos, o que resulta na perda ou na redução de sua função supressora do processo oncogênico. Outro gen também relacionados a esse processo é o BRCA2²³. Estudos genéticos de tumores de ovário ou de mama hereditários relacionados ao BRCA1 indicam que esses tumores são geneticamente instáveis e altamente proliferativos¹⁸.

Fatores Prognósticos

⇐Acometimento dos Linfonodos Axilares

Este é o principal fator prognóstico para o câncer de mama e está diretamente relacionado ao tamanho tumoral. O acometimento de mais de quatro linfonodos indica mau prognóstico e alto risco para a recidiva local

⇐Tamanho Tumoral

Está diretamente relacionado ao envolvimento axilar e a menores índices de sobrevida²³.

⇐Contorno do Tumor

Contorno ou a margem do tumor tem sido avaliado como um resultado da sua capacidade invasora.

⇐Tipo Histológico

Os tumores com melhor prognósticos são, naturalmente, os carcinomas não invasivos (*in situ*). O tipo histológico mais comum é o carcinoma ductal invasivo, com uma incidência de 80,84%²⁰.

⇐Grau Histológico

Os sistemas de graduação mais utilizados são os de Black e de Bloom e Richardson, o qual consiste na análise de três componentes (neoformação tubular, pleomorfismo nuclear, e índice mitótico), sendo o tumor grau I bem diferenciado; grau II moderadamente diferenciado; e grau III indiferenciado (anaplásio)²³.

⇐Invasão Vascular

A invasão de vasos sanguíneos por células tumorais é um fator prognóstico ruim.

⇐Receptores Hormonais

Tumores com receptores hormonais positivos (estrogênio e progesterona) são geralmente mais diferenciados e apresentam um melhor prognóstico²³

Tumores associados ao BRCA-1 são frequentemente de alto grau e tendem a ser estrógeno-receptor e progesterona-receptor negativos¹⁸.

⇐Medidas das Proliferação Tumoral

A citometria de fluxo da fase S do ciclo celular e do *status* de ploidia tumoral é importante fator prognóstico e reflete a capacidade de crescimento tumoral. Tumores aneuplóides, assim como aqueles com altas taxas de células na fase S, estão relacionados a um pior prognóstico. CM associados a mutações no gene BRCA1 têm aparência de alto grau, apresentando grande polimorfismo, um aumento no número de mitoses e uma pobre diferenciação. Em tumores associados ao BRCA1, a mutação é predominantemente aneuplóide, com rápida proliferação celular¹⁸.

⇐Idade

Pacientes jovens apresentam uma maior incidência de tumores com características biológicas de pior prognóstico, como receptores hormonais negativos, maior invasão linfática, alto grau histológico e componente intraductal extenso²³.

Quadro Clínico e Diagnóstico

Anamnese

A anamnese em mastologia segue as normas da propedêutica clássica, com ênfase nos fatores de risco para o câncer mamário.

O aparecimento de *tumor* na mama é o sintoma principal da doença, sendo esta a queixa principal, o qual, em mais de 70% das vezes, é descoberto casualmente pela própria paciente.

A *dor* é incomum (entre 5 e 10%)²⁰. O relato de *fluxo espontâneo* ou *hemorrágico*, embora raro, é preocupante e requer investigação²³. Os derrames de baixo risco em geral são bilaterais, multipóricos leitosos e/ou esverdiados. Já os de alto risco são unilaterais uni ou oligopóricos, sanguinolentos ou aquosos²⁰.

Outros sintomas como ingurgitamento localizado, retração, edema, ulceração da pele, adenomegalia axilar, embora menos usuais, são por igual relevantes²⁰.

Exame Físico

No caso das neoplasias, a presença do tumor deve ser explorada no que diz respeito a seu tamanho, forma, limites, consistência, fixação aos planos superficiais e/ou profundos, características da pele que o recobre e a sua localização²⁰.

⇐Inspeção: o examinador deve observar comparativamente o volume, forma, simetria e alterações cutâneas incluindo aréola e mamilo. As principais alterações a serem observadas são: retração, abaulamento, eritema, acentuação da rede venosa, edema e ulceração. O edema cutâneo, em geral, associa-se ao carcinoma avançado. A pele suprajacente e periférica ao tumor assume a característica de “casca de laranja”. A retração é explicada pela presença de fibrose peritumoral que fixa o tumor firmemente à fáscia superficial e/ou profunda do músculo peitoral, puxando a pele para dentro, causando a depressão e/ou prendendo a mama aos planos profundos²⁰.

⇐Palpação das cadeias linfonodais: os gânglios axilares palpáveis devem ser descritos ao seu número, consistência e mobilidade. É importante notificar a área, em centímetros²⁰.

⇐Palpação das mamas: Faz-se inicialmente, movimentos no sentido radial e posteriormente circulares incluindo o prolongamento axilar e a região retroareolar. As características clínicas mais comuns do tumor maligno à palpação são bordas irregulares, consistência maior que do parênquima, menor mobilidade, aderências aos planos adjacentes e indolor.

⇐Expressão da papila mamária: conclui-se o exame através da expressão da papila mamária ou mamilo, no sentido radial. Essa deve ser feita no sentido de confirmar a presença de fluxo localizado, hemorrágico ou associado a nódulo palpável.

Auto-exame

Julga-se ideal fazê-lo a cada dois ou três meses, à partir dos 20 anos de idade. Trata-se de exame simples, indolor e que requer poucos minutos²³.

Exame por imagem

⇐**Mamografia**: é a mais importante arma que se tem para diagnosticar alterações da glândula mamária, principalmente o câncer na fase pré-clínica. Apresenta índice de apenas 15% de falso-negativo e 9% de falso-positivo.

Indicações:

- Pacientes assintomáticas com mais de 35 anos de idade, como rastreamento do câncer;
- Em pacientes com tumor palpável, com mais de 35 anos, indica-se com finalidade de melhor caracterizá-lo, avaliar o parênquima adjacente e rastrear a mama oposta²³.

O excesso de mamografias devem ser evitadas por pacientes com história familiar positiva para CM, uma vez que esses pacientes podem ser portadores dos genes de susceptibilidade ao CM e aumentar a chance de desenvolver a doença pela indução radioativa²⁴.

⇐**Ultra-sonografia**: é o método de diagnóstico por imagem que vem, a cada dia, sendo empregado como complemento da mamografia. Não deve ser indicado como primeiro exame, ou seja, com finalidade rastreadora do câncer mamário. É menos sensível do que a mamografia na detecção de microcalcificações e nódulos menores que 1cm de diâmetro²³.

⇐**TC e RM**: são úteis para o diagnóstico precoce de metástases clínicas.

⇐**Punção aspirativa com agulha fina e citologia aspirativa**: a punção é considerada hoje como importante método propedêutico complementar e, a citologia, de grande valor preditivo de malignidade em pacientes com nódulo.

⇐**Citologia de fluxo papilar**

⇐**Biópsia**: trata-se de procedimento invasivo que visa a remoção parcial (incisional) ou total (excisional), permitindo assim, estudar a histopatologia e os fatores prognósticos²³.

Diagnóstico precoce – Recomendações

- auto-exame mensal das mamas
- exame físico das mamas anual
- exames mamográficos de rotina (*screening*)

A Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda que aos 35 anos de idade seja realizada uma mamografia de base; entre os 40 e 50 anos, uma mamografia a cada dois anos; a partir dos 50 anos, uma mamografia anual. Esta recomendação é para mulheres sem fator de risco algum para o câncer de mama²³.

Apesar de todo o progresso alcançado pela tecnologia, consegue-se apenas diagnosticar lesões mínimas no sentido da detecção precoce, e não a sua verdadeira prevenção.

Tratamento do CM:

⇐**Mastectomia Radical Modificada**

Esta técnica preserva o músculo peitoral maior. Toda a mama é removida juntamente com os músculos peitorais subjacentes, entretanto, a remoção da pele e a dissecação de linfonodos axilares não são muito extensas, e não há necessidade de enxerto cutâneo. Este é o procedimento mais frequentemente utilizado.

⇐**Radioterapia Adjuvante**

A radioterapia adjuvante melhora o controle local, mas não as taxas de sobrevida.

⇐**Terapia Adjuvante Sistêmica**

Tem por objetivo eliminar metástases no início do período pós-operatório.

⇐**Quimioterapia**

A quimioterapia combinada mais usada é o CMF: *ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil (5-FU)*. Pesquisas mais recentes confirmam um efeito benéfico da terapia adjuvante em mulheres pós-menopáusicas e pré-menopáusicas.

BASES GENÉTICAS DO CM HEREDITÁRIO

Atualmente, a visão que se tem sobre câncer é a de que um tumor cresce como resultado de uma transformação celular e aquisição de capacidade invasiva como resultado de mutações sucessivas. Expansão celular clonal, derivada de sucessivas mutações, pode levar à progressão tumoral. Iniciação e progressão tumoral ocorrem por sucessivos eventos genéticos em células constitucionais ou somáticas que convertem proto-oncogenes (como myc, cerB-2) em oncogenes ativados, ou inativam genes supressores de tumor⁶.

As mutações presentes em indivíduos suscetíveis ao câncer de mama hereditário envolvem genes supressores de tumores, como BRCA1, BRCA2 e TP53⁶.

Dois fundamentais danos genéticos são responsáveis pelo fenótipo maligno encontrado nas células de câncer: 1) ativação de proto-oncogenes produzindo “ganho de função” nas células afetadas; e 2) inativação dos genes supressores de tumor²⁵.

Alguns genes supressores de tumor são importantes na regulação do ciclo celular, normalmente funcionando como controladores do crescimento celular; outros são fundamentais na reparação de defeitos no DNA, prevenindo a propagação de mutações em outros genes críticos²⁵. Genes supressores de tumor que sofreram mutação perdem as funções de regulação, levando a transformações malignas²⁵.

Entretanto, pelo fato dos indivíduos nascerem com duas cópias de cada gene, uma explicação seria necessária para justificar o fato do desenvolvimento de câncer num grande número de indivíduos que têm apenas uma única mutação herdada em um gene supressor de tumor²⁵. Em 1971, Knudson publicou duas hipóteses (*two-hit hypothesis*), sugerindo que o câncer, na maioria dos casos, acontece como resultado de dois eventos genéticos que ocorrem na mesma célula, inativando as duas cópias do gene supressor de tumor. No caso esporádico, ou não hereditário de câncer, a probabilidade de que dois eventos possam ocorrer na mesma célula é muito baixa. Já indivíduos pertencentes a famílias com câncer hereditário, que possuem uma mutação que inativa um alelo de um gene supressor de tumor, necessitam de apenas um evento genético (que atinja células somáticas), inativando a outra cópia, gerando uma homozigose do gene

mutado, a fim de que haja o desenvolvimento do câncer. Assim, o câncer é muito mais comum em indivíduos que herdaram uma mutação em um dos alelos²⁵.

Teoria de *Knudson*:

- 1- Uma mutação em um dos alelos do gene é herdada através de uma célula germinativa;
- 2- Essa primeira mutação é seguida por uma segunda mutação envolvendo a deleção ou a perda da função do alelo restante normal, assim iniciando a trajetória da tumorigênese⁶.

Quando as regiões dos cromossomas 13 e 17 que contém os genes BRCA1 e BRCA2, respectivamente, foram analisadas em tumores de mama, observou-se perda da heteroziguidade (LOH)²⁶⁻³².

Tumor LOH indica que uma das cópias parentais dessa região sofreu deleção que originou o tumor. Essa deleção foi encontrada em casos esporádicos de tumor e em casos de CM hereditário³³.

Estudos LOH de tumores de portadores de uma mutação no gene BRCA1 ou no gene BRCA2 revelou que, na maioria dos casos, o gene normal foi perdido. Essa observação é consistente com o modelo de Knudson em predisposição ao câncer de mama hereditário em que o primeiro impacto é uma mutação herdada e o segundo é a inativação do alelo normal remanescente. Esses dados são um grande indicativo de que um gene supressor de tumor está presente nesse intervalo onde ocorreu a mutação. Todavia, mesmo antes desse isolamento, havia algumas evidências de que BRCA1 e BRCA2 poderiam funcionar como genes supressores de tumor³⁴.

Em suma, a maioria das neoplasias acontece por mutações somáticas, depois do nascimento. Em um número bem menor de indivíduos, danos em genes controladores da proliferação são herdados, sendo, portanto, mutações presentes nas células germinativas.

Síndromes cancerosas hereditárias acontecem em consequência de já haver uma primeira mutação, a qual foi herdada, nas células do indivíduo; se houver, ao menos, mais uma mutação (às vezes ocorre mais de uma), a chance de malignização está muito aumentada^{35,36}.

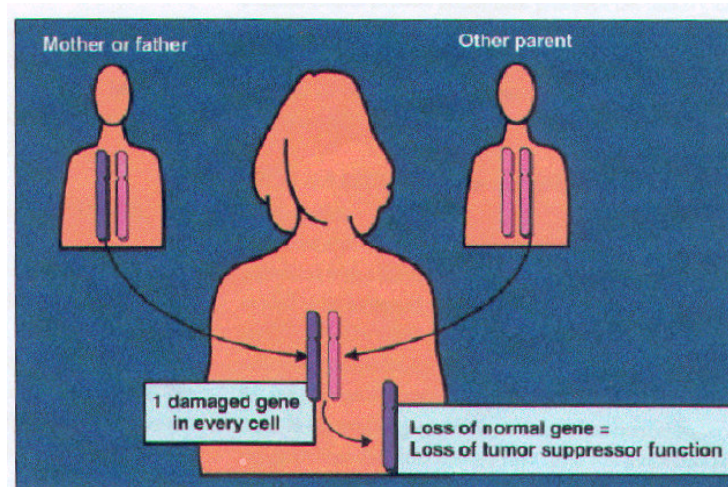


Figura 1: Resultados para risco hereditário de câncer proveniente de uma célula que tenha um “head start” que leve a uma perda de um controle crítico da divisão celular. Normalmente, sabendo-se que as células têm duas cópias da maioria dos genes, ambas as cópias precisam estar mutadas ou perdidas através de eventos independentes para que ocorra perda de função. Em mulheres que herdaram uma cópia mutada do gene BRCA1 ou do gene BRCA2, provenientes de qualquer um dos pais, cada célula terá apenas uma cópia intacta do gene, aumentando a chance de que, em uma dada célula, a perda da função eventualmente ocorra.

A maioria dos CM são diagnosticados tardiamente (pós-menopausa) e são casos esporádicos, o que significa que não há nenhuma mutação em *locus* específicos nas células germinativas presentes³⁷.

Estima-se que 5 a 10% de todos CM sejam hereditários e que devam-se a genes predisponentes^{35,36}. Quando o diagnóstico é feito antes dos 30 anos, esse número sobe para 25 a 30 %³⁸.

O número de mutações em determinados grupos apresenta-se aumentado, graças à deriva genética, que ocorre em pequenas populações, onde uma mutação em um gene que naturalmente não teria alta frequência passa a ser altamente frequente. A deriva genética é fruto do efeito do fundador, ou seja, o indivíduo com uma mutação em um determinado gene, passará a transmitir essa mesma mutação às gerações subseqüentes dessas populações.

Há 2 grupos étnicos que ilustram a teoria de deriva genética, onde foi descrita uma específica mutação no gene BRCA1 e no gene BRCA2³⁹:

- Judias Asquenazitas: fazem parte de um grande grupo de judeus, oriundos de terras alemãs, que atualmente habitam vários lugares do mundo, como EUA, Rússia, América Latina e Israel. Nesse grupo, a mutação 185delAG no gene BRCA1 foi detectada em 1% dos indivíduos. Além dessa mutação pode haver mutação no gene BRCA2 (6174delT). Vinte por cento das judias com diagnóstico de CM precoce possuem uma dessas mutações;
- Holandeses: através de Southern blotting foram identificadas 2 grandes deleções no gene BRCA1 nessa população;
- Islandeses: a mutação 999del5 foi encontrada em 0,6% da população e em 40% dos homens com diagnóstico de CM⁴⁰⁻⁴².

A maioria das doenças associadas a mutações no gene BRCA1 ou BRCA2 resultam em terminação prematura dos *códons* e são devidas a pequenas alterações nos genes, apesar de poucas deleções de grandes segmentos de BRCA1 terem sido encontradas em células germinativas³⁷.

Indivíduos que têm uma mutação no BRCA1 ou BRCA2 têm uma cópia normal de cada gene e uma cópia mutada. Cada membro de uma prole de homem ou mulher que for carreador da mutação tem uma chance igual de herdar tanto uma cópia normal quanto uma mutada. Os que receberem as cópias mutadas têm risco bastante aumentado de desenvolver câncer de mama e de ovário.

Assim, as mutações no gene BRCA1 ou no gene BRCA2 são segregadas conforme o padrão de herança autossômica dominante, onde 50% da prole será portadora de uma mutação, tendo, nesse caso, uma maior chance de desenvolver CM; os outros 50% restantes, não herdarão uma mutação, tendo um risco de desenvolvimento de CM igual ao da população em geral^{6,35,40,42}.

Sugere-se que as mutações nesses genes herdados tenham uma baixa frequência, com uma penetrância variável⁴⁰.

Um indivíduo pode ter três possibilidades de genótipo: 1) carreador de dois alelos não mutantes (homozigoto normal); 2) carreador de um gene mutante e um normal (heterozigoto); 3) possuidor de dois alelos mutantes. Os dois últimos genótipos são afetados ou têm risco de serem afetados, baseado na

penetrância do gene. Penetrância é a probabilidade de que o efeito da mutação se torne clinicamente aparente.

A existência de indivíduos homozigotos para genes relacionados à doença autossômica dominante é muito rara, particularmente devido à baixa probabilidade de ambos os progenitores serem portadores do gene mutado, e parcialmente devido a um defeito potencialmente letal em um feto afetado de forma homozigota²⁵. Em um estudo realizado, a morte aparece como resultado de uma completa falta de proliferação celular em ratas homozigotas com 2 alelos nulos (sem função) no locus do gene BRCA1^{18,43}.

BIOLOGIA MOLECULAR ASSOCIADA AO CM

Generalidades sobre BRCA1 e BRCA2

As proteínas codificadas pelo BRCA1 e pelo BRCA2 têm a função, entre outras, de reparar quebras na fita-dupla do DNA. Reparando os defeitos no DNA de outros genes, as proteínas produzidas pelo BRCA1 e pelo BRCA2 previnem o acúmulo de mutações e, dessa forma, suprimem o desenvolvimento de carcinoma. Ambas devem ter outras funções, como ativadoras de outras proteínas que atuam como supressoras de tumor (ST)³⁵.

A expressão e a regulação do BRCA1 e BRCA2 é semelhante. Em humanos, a expressão é observada em todos os tecidos².

BRCA1

Em outubro de 1994 a seqüência completa de nucleotídeos que compõe a estrutura gênica do BRCA1 foi estabelecida. O BRCA1 foi descrito como um grande gene, com 100kb de DNA genômico, localizado no cromossoma 17q12-21^{6,18}.

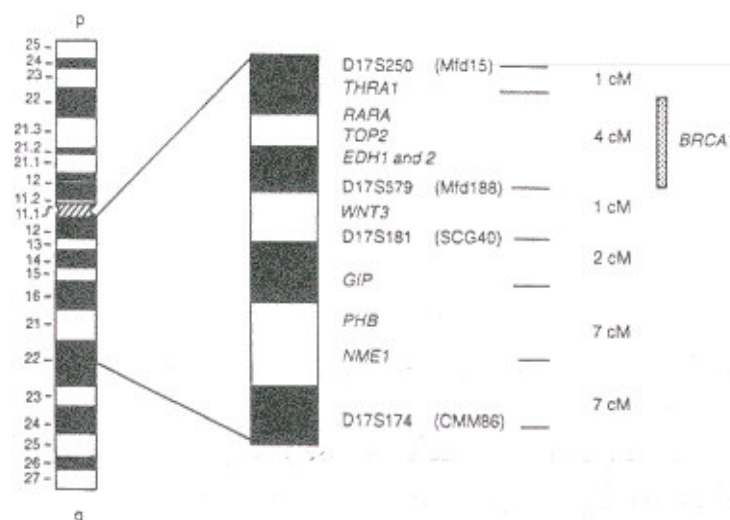


Figura 2: cromossomo 17 mostrando a posição do *locus* do gene BRCA1 em relação a outros genes e marcadores polimórficos.

É constituído de 24 éxons, 22 dos quais codificam uma proteína com 1863 aminoácidos com uma massa estimada de 207 kiloDaltons (kDa)⁴⁴. Somente o exon 11 contém 60% da região codificadora^{24,38,45,46}. O códon de iniciação (AGT) localiza-se no exon 2^{45,47}.

Os éxons 1 e 24 do BRCA1 não sofrem transcrição².

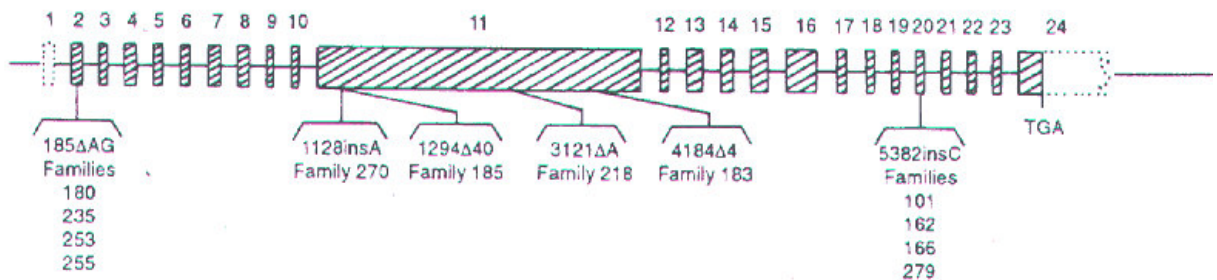


Figura 3: Mapa dos 24 éxons do gene humano BRCA1. Éxon 1 não sofre transcrição; 60% da sequência codificadora localiza-se no éxon 11. Algumas das mutações identificadas em estudos recentes estão indicadas abaixo do mapa gênico.

BRCA1 é transcrito em muitos tecidos, mais abundantemente no timo e nos testículos, mas também na mama e em ovários¹⁸.

A amina terminal da proteína do BRCA1 possui um *RING finger-type motif* (***R***eally ***I***nteresting ***N***ew ***G***ene *finger*), que codifica uma estrutura de uma proteína *finger*. Esse domínio é definido por uma série de resíduos de cisteína e histidina, em um local preciso, que foi descrito em uma série de outras proteínas. Enquanto essa sequência provavelmente coordena a ligação de 2 íons de zinco, a proteína *finger* formada está envolvida em interações DNA-proteína ou proteína-proteína⁴⁸.

A proteína *RING finger* tem uma *zinc-finger* perto do N-terminal, sugerindo que essa proteína possa ser um fator de transcrição^{6,24,37,38}. *RING fingers* são comuns a muitos fatores de transcrição³⁷.

O BRCA1 possui sequências *granin*, que são famílias de proteínas secretoras localizadas em grânulos secretórios de tecidos neuroendócrinos³⁷.

BRCA1 contém uma *granin motif* (membro de uma família de proteínas que estão envolvidas na codificação de proteínas funcionais), denominada BRCT, e presente em proteínas que se ligam ao *motif* TP53, localizado na região da carboxila terminal da proteína BRCA1. Ele está envolvido na maioria das mutações encontradas no BRCA1². Repetições de BRCT são encontradas em uma grande variedade de proteínas, algumas das quais estão envolvidas na reparação do DNA e no metabolismo^{2,37,35}.

Na sua maioria, a proteína BRCA1 não tem homologia com nenhum outro gene ou *motif* conhecidos. As duas exceções são o domínio *RING finger*, no começo do BRCA1, e o BRCT *motif* no fim do gene²⁵.

Duas novas proteínas, BAP1 (BRCA1 Activator Protein 1) e BARD1 (BRCA1 – Associated RING Domain 1), tem sido indentificadas como proteínas com capacidade de ligação ao BRCA1. Acredita-se que a BAP1 atue aumentando o controle supressor do BRCA1 sobre as células de crescimento, enquanto a BARD1 possa estar envolvida na resposta aos danos ao DNA^{2,25,45}.

Assim como BRCA1, a proteína BARD1 também contém domínio *RING finger* amino-terminal e BRCT³⁷. Estando os domínios *RING finger* intactos nas duas proteínas, BRCA1 e BARD1 há formação de um complexo heterodimérico, interagindo entre si. A proteína BARD1, isolada, raramente sofre mutação somática em CM^{2,49}.

A região central do gene BCRA1 contém vários elementos repetidos - famílias *Alu* (41,5%). A importância clínica dessas seqüências repetidas é que há uma facilitação para que ocorram grandes deleções e duplicações no BRCA1^{25,42,50,51}.

Aproximadamente 1 em cada 10 mulheres do mundo Ocidental irá desenvolver câncer de mama, e, aproximadamente, 5% desses casos serão resultado de mutações herdadas no gene supressor de tumor BCRA1. A penetrância do BRCA1, no CM, varia de acordo com as populações, ficando entre 40 e 80%^{24, 52}.

Mulheres com 70 anos e carreadoras de mutações no BRCA1 têm um risco cumulativo de desenvolver câncer de mama de 85-90%, risco de câncer de ovário de 63% e risco de desenvolver um ou

outro câncer de 95%. Adicionalmente, o risco das mulheres afetadas terem câncer contralateral à lesão inicial é de 60 a 80%⁶.

Surpreendentemente, estudos têm demonstrado que, em mulheres com CM esporádico, a presença de BCRA1 é identificada em apenas 3% dos casos^{8,25}, o que faz com que se questione a relevância do BRCA1 como gene supressor de tumor (TSG) atuando no início e na progressão tumoral⁸.

Foi observado que oligonucleotídeos *antisense* contra o BRCA1 RNAm aumentam a progressão de câncer de mama em células epiteliais mamárias *in vitro*. O *antisense* atua como um “anticódon” na tentativa de neutralizar a ação do BRCA1⁸.

Holt et al construíram um vetor retroviral capaz de expressar a proteína BRCA1. Células de câncer de mama infectadas com esse vírus mostraram lentificação do crescimento em cultura. Houve um retardo na mortalidade de ratos com tumor implantados quando foram infectadas com vírus BRCA1, comparada a ratas controle (com implante tumoral)^{8,36,43}.

Quando não há mutações, o BRCA1 está envolvido na transcrição, apoptose, ciclo celular, reparo do DNA e desenvolvimento biológico²⁵.

A perda dos braços 2q, 4p, 4q, 5q e 12q foi encontrada em um grande número de tumores BRCA1 positivos. Essas alterações devem-se à hipótese de que proteínas BRCA1 ou BRCA2 estão relacionadas com a manutenção da integridade genômica⁵³.

Existem evidências de que o BRCA1 seja uma proteína nuclear, tendo papel no controle da expressão de outros genes e na resposta a danos celulares. Foram levantadas controvérsias a partir da constatação da presença de *granin motif* no BRCA1, o que é característico de moléculas secretoras normalmente encontradas no citoplasma e na membrana²⁵.

Muitos laboratórios criaram anticorpos contra a proteína BRCA1. Dependendo do laboratório e do anticorpo utilizado, a proteína do BRCA1 pode ser localizada no núcleo⁵⁴, núcleo e citoplasma^{55,56} ou no espaço extracelular⁴⁸. Todavia, o achado feito pelo laboratório Lee revela que a proteína BRCA1 localiza-

se no núcleo celular em células normais, mas em células de tumor de mama, está localizada no citoplasma⁵⁷.

BRCA1 E TRANSCRIÇÃO

Existem evidências de que o BRCA1 tenha um papel de coativador da transcrição²⁵. Primeiro, o BRCA1 tem mostrado interagir em dois componentes chave do mecanismo de transcrição celular – a holoenzima RNA polimerase II^{58,59} e o CREB (fator de transcrição de ligação a proteínas). Somando-se a isso, na terminação carboxi da proteína BRCA1 foram identificados 2 domínios de ativação da transcrição²⁵. Finalmente, o BRCA1 tem demonstrado capacidade de ligar-se a p53, um componente crítico para a resposta a danos do DNA e que tem se mostrado como ativador da transcrição.

BRCA1 E O CICLO CELULAR

A interação entre BRCA1 e p53 tem estado associada com ativação da expressão do p21, o que leva a uma pausa no ciclo celular, que pode ser necessária para que ocorra a reparação dos danos ao DNA. Sem essa pausa, que pode não ocorrer se o BRCA1 estiver ausente ou mutado, mutações em outros genes podem se acumular, facilitando a transformação maligna²⁵.

Proteína do BRCA1 e níveis de RNAm variam durante o ciclo celular nas células epiteliais mamárias. Níveis de RNAm BRCA1 são maiores antes do início da replicação do DNA (fase G1-S)^{58,59,60,61}.

A transcrição do BRCA1 é iniciada tarde na fase G1 do ciclo celular (período da interfase onde ocorre síntese de RNA e proteínas) e permanece elevada durante a fase S (onde ocorre duplicação do DNA), o que indica algum papel na síntese de DNA³⁹.

BRCA1 E O DESENVOLVIMENTO

Existem experimentos em ratos que demonstram que o BRCA1 está intensamente expresso nas células mamárias dos ratos durante o desenvolvimento embrionário e durante a gravidez. Os mecanismos pelos quais o BRCA1 age sobre o desenvolvimento das mamas nos ratos e o seu papel nos humanos ainda não está claro^{25,36}.

BRCA1 E A RESPOSTA AOS DANOS NO DNA

BRCA1, BRCA2 e RAD51 estão associados à resposta celular à quebra da fita dupla de DNA (*double-strand DNA breaks*). RAD51 é um homólogo humano a uma proteína da bactéria *Escherichia coli* – RecA, e um reparador de proteínas. Alguns estudos têm sugerido o papel do BRCA1 não apenas como reparador do DNA, mas também como controlador da recombinação normal e, assim, garantindo a integridade do genoma²⁵. A proteína RAD51 parece se localizar no núcleo celular, sendo um componente-chave da recombinação dos homólogos e no reparo da dupla hélice⁶²⁻⁶⁴. Em células meióticas, ambas as proteínas estão presentes no complexo sinaptonêmico².

Tipos de mutações:

Cerca de 80% de todas as mutações no BRCA1 são do tipo *frameshift* ou *nonsense*, que mudam a estrutura do código de leitura, o que resulta na terminação prematura da proteína^{36,38}. As mutações mais comuns são 185delAG (12%) e 5382insC (10%), ocorridas no BRCA1³⁶.

As mutações *frameshift* resultam da deleção ou da inserção de um ou mais nucleotídeos, sendo o tipo mais comum de alteração. Mas esse dado pode não ser fidedigno, porque esse tipo de mutação é mais facilmente detectado através do uso de técnicas comuns do que outras mutações. As mutações *frameshift* alteram a tradução da estrutura por deletar ou inserir um número de bases que não corresponde ao número integral de códons da matriz original. O código genético a jusante dessa alteração será posteriormente lido fora de sua estrutura normal. Isso, inevitavelmente, leva a geração de um códon de terminação a uma

distância curta, resultando na produção de uma proteína curta e provavelmente instável: essas características prevêm uma perda de função⁶⁵.

De forma semelhante, mutações *nonsense* podem ocorrer quando a substituição de um único nucleotídeo converte um códon de reconhecimento de aminoácido em códon de terminação⁶⁵.

Dois outros tipos de mutação podem ocorrer gerando uma proteína pequena ou instável ou a completa ausência de proteína. São elas, respectivamente: (1) mutação *splice-site*, que usualmente ocorre na emenda entre exons e introns e leva a alteração do *splicing*, possivelmente com a deleção de uma grande região de seqüência codificadora; e (2) mutações reguladoras, as quais ocorrem fora da seqüência codificadora em regiões que regulam o processamento de RNA e a transcrição gênica⁶⁵.

Mutações que levam à formação de proteínas truncadas ou ausência de proteínas BRCA1 perfazem 87% das mutações nas células germinativas com mutação no BRCA1⁶⁵.

Alguns trabalhos têm tentado identificar possíveis correlações entre mutações específicas (foram identificadas cerca de 500 mutações) no BRCA1 e os tipos de câncer que irão se desenvolver^{24,25}. Dois estudos sugeriram que mutações que ocorrem na metade 5' predispõem ao CM e de ovário, e que mutações que ocorrem perto da zona 3' predispõem especificamente para CM. Essa correlação tem sido muito observada em estudos Europeus, mas é raramente notada em estudos americanos²⁵.

(BRCA1 E ASSOCIAÇÃO COM OUTROS TIPOS DE CÂNCER

Além da já citada relação com câncer de mama e de ovário, os carreadores de mutação no BRCA1 têm um risco aumentado de desenvolver câncer de cólon e câncer de próstata. Nos CM masculinos, o BRCA1 só tem relação com aqueles hereditários, não aparecendo nos esporádicos⁶.

BRCA 2

A região codificadora do BRCA2 compreende 26 exons²⁵, sendo que o éxon 10 e o éxon 11 perfazem 60% da região codificadora⁶⁵. Esse gene localiza-se no cromossomo 13q 12-13.

O BRCA2 localiza-se no núcleo e codifica uma proteína com 3418 aminoácidos, com uma massa de 384kDa. Como referência, a albumina sérica, tem apenas 69 kDa^{2,44}.

Ao contrário do BRCA1, o BRCA2 não é rico em elementos repetidos, com exceção do éxon 11; e deleções não têm sido descritas. Os maiores níveis de expressão do BRCA2 se encontram no timo, testículos e mama, com menores níveis sendo encontrados no pulmão, ovário e baço. BRCA2 não tem nenhuma homologia significativa com nenhum outro gene previamente descrito, e a proteína BRCA2 não tem nenhuma região de domínio definida⁶. No éxon 11 há uma região de interação entre o BRCA2 e RAD51²⁵.

O BRCA2 é considerado responsável por uma proporção similar ao BRCA1 dos casos de CM hereditário. Entretanto, o risco de câncer de ovário é menor (cerca de 40%), e o risco de câncer de mama em homens é, consideravelmente, maior, possivelmente relacionado a 80% dos casos de câncer de mama hereditário em homens. A penetrância, aos 70 anos do BRCA2 no sexo masculino é de 37%⁶.

Mais de 250 mutações pontuais e variações de seqüências foram descritas para BRCA2. Todas as mutações no BRCA2 resultam em uma interrupção da síntese de proteínas³⁶, a maioria causada por mutações *frameshift*⁶⁵.

Os tumores causados pela mutação no gene BRCA2 geralmente são receptor positivos para hormônios^{66,67}.

BRCA2 E TRANSCRIÇÃO

Tem sido localizadas regiões de ativação e repressão da transcrição em um domínio N-terminal. Ao contrário do BRCA1, o BRCA2 não tem mostrado interagir com a holoenzima RNA polimerase II²⁵.

BRCA2 E O CICLO CELULAR

Os níveis de BRCA2 são baixos na fase G1 do ciclo celular, mas aumentam com a aproximação da transição entre a fase G1 e a S. Níveis altos de BRCA2 acontecem na fase S, assim como de BRCA1; isto sugere que essas proteínas possam ser coordenadamente reguladas, dando consistência ao fato que interagem entre si²⁵.

BRCA2 E RESPOSTA AOS DANOS NO DNA

Muitos experimentos sustentam a hipótese de que o BRCA2 tenha um papel na reparação da quebra da dupla fita do DNA. Hasty e outros pesquisadores demonstraram que a RAD51 se liga ao BCRA2 humano. A RAD51 é fundamental para a recombinação meiótica e para a reparação da quebra na dupla fita de DNA, sugerindo ser ele um domínio importante para a função do BRCA2²⁵.

Outras evidências que sustentam a função do BCRA2 como reparador do DNA, foram os estudos realizados em embriões BRCA2 mutantes, onde estes manifestaram hipersensibilidade à radiação ionizante²⁵.

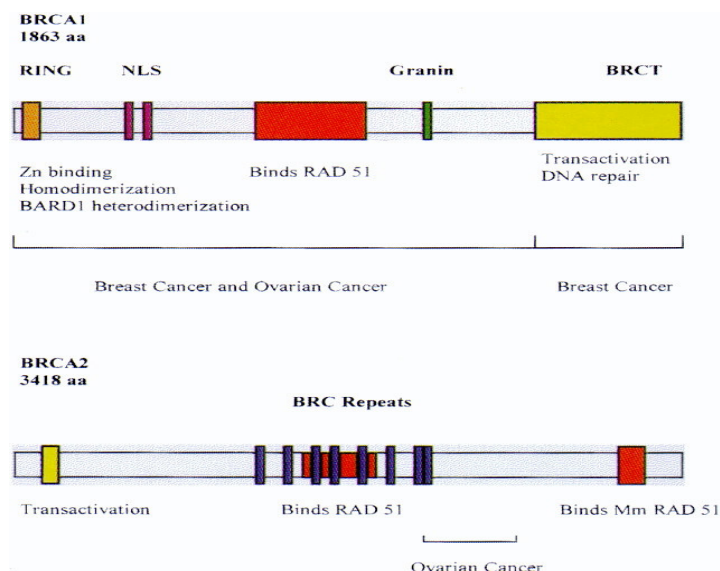


Figura 4: estrutura dos genes BRCA1 e BRCA2

BRCA2 E ASSOCIAÇÃO COM OUTROS TIPOS DE CÂNCER

Carreadores de mutações no gene BRCA2 também têm chance aumentada de desenvolver câncer de próstata, laringe, faringe, estômago, cérvix, melanoma⁶, linfoma não-Hodgkin, carcinoma basocelular, tumores nas trompas de Falópio e de bexiga²⁵.

Evidências sugerem que alterações em genes envolvidos no controle da replicação do cromossomo e na integridade do genoma podem levar, indiretamente, a mutações em outros genes supressores de tumores ou a ativação inapropriada de oncogenes³⁷. O papel do BRCA1 e BRCA2 na manutenção da integridade do genoma, aparentemente, ocorre devido à interação com enzimas chave na reparação a danos no DNA. Assim, mutações que inativem o BRCA1 ou o BRCA2 podem levar a uma diminuição na habilidade das células de corrigir danos no DNA. O resultado direto disso poderia ser um aumento de mutações somáticas³⁷.

Mutações no BRCA1 e no BRCA2 estão associadas com um aumento no CM e ovário e moderadamente envolvidas com um maior risco em outros tipos de câncer. Os genes possuem uma penetrância de 40 a 80%, mas o risco absoluto de CM e ovário permanece controverso. Outros genes têm sido identificados como fatores de predisposição para CM, como o TP53 (associado com a síndrome de Li-Fraumeni) e o PTEN (associado com a síndrome de Cowden). Entretanto, mutações nesses genes são extremamente raras. Outros genes responsáveis por CM herdado estão sendo investigados³⁷.

Gene	Location	Protein function	Frequency of mutations in breast cancer patients	Associated syndrome
BRCA1	17q21	Transactivation DNA repair	~3% in Caucasians, <1% in African-Americans Higher in populations with founder mutations	None
BRCA2	13q12	DNA repair Transactivation?	3% Caucasians, 1% in African-Americans Higher in populations with founder mutations	None
PTEN	10q25	Phosphatase	Rare; seen with Cowden's phenotype	Cowden's syndrome
TP53	17p13	Cell cycle regulation	Rare; mostly with other cancers in the family	Li-Fraumeni syndrome
Androgen receptor	Xq11	Hormone receptor	Very rare	Androgen insufficiency
Estrogen receptor	6q25	Hormone receptor	Homozygous deletion in one male case	Estrogen resistance

Tabela 1: BRCA1, BRCA2 e outros genes possivelmente envolvidos com o CM

TP53

O gene TP53 está localizado no braço curto do cromossoma 17 e foi um dos primeiros genes associados ao câncer de mama hereditário. O TP53 é conhecido por ser um gene supressor de tumor que pode ser inativado por mutações pontuais⁶.

A proteína p53 tem uma importante função no ciclo celular ao fazer o *checkpoint* desse, mantendo o genoma intacto. Isso ocorre porque essa proteína prolonga o tempo do ciclo, induzindo ao reparo do DNA ou a apoptose. Na ausência de p53 funcional, as células escapam da apoptose e estão aptas a sobreviver e replicar o DNA danificado, resultando em uma instabilidade genética e predispondo a mais danos no DNA. O p53 pode ser inativado pela formação de um complexo com *DNA tumor viruses* (ex: papiloma vírus no câncer cervical), ou pela superexpressão de proteínas que normalmente fazem o *feedback* negativo do p53. Evidências sugerem que mutações de p53 nas linhagens germinativas, sejam muito pequenas (<1%), excetuando-se os casos de famílias atingidas pela Síndrome de Li-Fraumeni (LFS). Entretanto, em células somáticas, as mutações no p53 podem envolver até 50% dos CM esporádicos⁶.

OUTROS GENES POSSIVELMENTE ENVOLVIDOS COM O CM

Poucos genes têm sido propostos como candidatos a BRCA3, determinante de susceptibilidade ao CM. Está incluído o gene do receptor de estrógeno no cromossoma 6q. As pessoas com mutação nesse gene têm uma idade de aparecimento da neoplasia mais elevada que para genes BRCA1 ou BRCA2¹⁸.

Algumas mulheres mostraram ligação com essa região e mutações *missense* no desenvolvimento de câncer de mama que não estava ligado nem ao BRCA1 nem ao BRCA2. Outros autores sugerem que o BRCA3 esteja no cromossomo 8p12-22³⁶.

A região telomérica do cromossomo 16q também pode estar envolvido com a susceptibilidade ao câncer de mama. Informações ainda são incompletas e exigem maiores investigações¹⁸.

Duas famílias foram descritas como de alto risco para CM em homens, sendo encontradas mutações germinativas no receptor de andrógenos (cromossomo Xq11.2-12)³⁶.

SÍNDROMES ONDE HÁ MAIOR INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA QUE NA POPULAÇÃO EM GERAL

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Doença autossômica dominante com penetrância aos 70 anos de idade de 90%. Em 1990, mutações do p53 na linhagem germinativa foram identificadas como causa da síndrome.

Pessoas com essa síndrome têm maior chance de desenvolver câncer de mama, sarcoma de tecidos moles, osteosarcoma, tumores cerebrais, leucemia e carcinomas de adrenal²⁵. O número de indivíduos com essa síndrome, corresponde a menos de 5% dos cânceres de mama hereditários¹⁸.

ATAXIA-TELANGECTASIA

Ataxia-telangectasia é uma doença autossômica recessiva caracterizada por telangectasias oculocutâneas, ataxia cerebelar, imunodeficiência, predisposição a leucemias e linfomas, também se caracteriza por anormalidades no desenvolvimento e sensibilidade a radiação⁶. ATM é o gene mutado em pacientes com ataxia-telangectasia. Ele é membro de uma grande família de proteínas cinases e parece funcionar como um controlador dos danos no DNA²⁵. Enquanto pacientes homozigotos são raros, ocorrendo 3 para 1 milhão na população, a incidência de heterozigotos é consideravelmente maior, atingindo 1,4% da população. Pacientes heterozigotos para ataxia-telangectasia podem ser mais propensos a desenvolver câncer de mama, entretanto não há consenso quanto a isto⁶.

A presença de indivíduos heterozigotos na população deve alertar para o potencial radiosensível desses carreadores e para a possibilidade de carcinogênese induzida por irradiação. Esse fato é fundamental quando se discute rastreamento com mamografia, e faz com que sejam revistos tratamentos para câncer de mama que usem radioterapia⁶.

DOENÇA DE COWDEN

Também conhecida com síndrome do hamartoma múltiplo, é uma rara doença autossômica dominante, onde os membros afetados tendem a desenvolver carcinoma de mama bilateral, ceratose acral, papilomatose oral, pólipos gastrointestinais, tumores no trato genital feminino e tumores malignos e benignos de tireóide^{6,35}.

O risco de câncer de mama em mulheres com síndrome de Cowden é de 30-50% aos 50 anos de idade. O gene responsável por essa síndrome é o PTEN/MMAC e a sua localização é 10q23. Acredita-se que sua função original seja como gene supressor de tumor⁶.

As síndromes de *Gorlin* (autossômica dominante, gene 9q31), *Muir-Torre* (autossômica dominante, gene 2p), *Reifenstein* (mutação no receptor de andrógeno no cromossoma X) e *Peutz-Jegher* também mostram aumento na incidência de câncer de mama¹⁸.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

O papel da predisposição hereditária a cânceres em geral veio para ocupar um lugar importante aos olhos do público. Ele já é largamente discutido pelos meios de comunicação popular, e um número crescente de mulheres preocupadas acerca de sua história familiar de câncer de mama está procurando ajuda médica¹⁸.

Poucos centros têm suficiente experiência nessa área para provar a validade de qualquer protocolo em particular, mas os eventos estão acontecendo tão rapidamente na área da genética molecular que novas abordagens de manejo devem surgir¹⁸.

A avaliação para câncer genético é um procedimento demorado e complexo que requer experiência para sua aplicação, interpretação e planejamento estratégico de acompanhamento¹⁵.

Existem estimativas de risco empírico para câncer de mama, através de tabelas desenvolvidas pelo *Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)*, com modelos genéticos para derivar o risco estimado de câncer para cada idade em mulheres com no mínimo um parente com a doença³⁵.

Em qualquer família grande, ao menos um membro tem a possibilidade de ser afetado por câncer de mama esporádico. No entanto, o tamanho da família raramente é levado em conta no momento de citar estimativas empíricas sobre risco, e diretrizes são freqüentemente preparadas com base no número de parentes afetados, grau de parentesco e idade na época do diagnóstico. Essas diretrizes são principalmente dirigidas para mulheres com idade entre 20 e 50 anos, em parte por que esse intervalo cobre o período de risco máximo para cânceres familiares¹⁸.

Avaliação sobre risco em uma consulta individual obviamente depende, em primeira instância, da história familiar. Sabe-se que histórias relevantes surgem comumente quando verificações são feitas, justificando a importância da análise da história familiar. Além disso, deve-se também atentar para a bagagem étnica do paciente, já que existem certas populações com maior risco de portar uma mutação³⁵.

Existem três elementos essenciais para avaliação do risco:

- 1) A chance de que um gene (mutação), que confere um aumento substancial do risco, ser segregado na família do indivíduo;
- 2) A chance de que aquele membro específico da família tenha herdado o gene (mutação);
- 3) A chance do gene herdado estar implicado na gênese do câncer.

Câncer de mama hereditário por mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 são suspeitados em um indivíduo que tem história familiar de câncer de mama ou que tenha câncer de ovário e/ou mama consistente com história de herança autossômica dominante. Outros padrões incluem idade precoce quando do surgimento da neoplasia, incidência aumentada de doença bilateral (ou multifocal) e, ocasionalmente, a ocorrência de câncer de mama em homens.

Já existem programas para computadores, tais como o BRCAPRO, que predizem a probabilidade de um determinado indivíduo carrear uma mutação da linhagem germinativa do BRCA1 ou BRCA2⁷.

Diagnóstico genético-Molecular

O diagnóstico de câncer hereditário por mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 é estabelecido quando mutações predisponentes a câncer são identificadas no gene BRCA1 (*locus* cromossômico 17q21) ou no gene BRCA2 (*locus* cromossômico 13q12) usando avaliação molecular genética baseada no DNA¹⁷. Nenhuma técnica à disposição hoje pode garantir a identificação de todas as mutações predisponentes nesses genes; e também pode haver a identificação de uma mutação de significado clínico incerto^{17,68}.

A avaliação é oferecida a indivíduos que são considerados como estando sob alto risco de possuir uma mutação predisponente em um dos genes e para parentes sob risco de um indivíduo com uma mutação predisponente identificada¹⁷.

É fortemente recomendado que o teste genético seja oferecido a um indivíduo afetado antes de oferecer a um familiar sob risco, mas não-afetado. Testar um indivíduo afetado é a maneira mais efetiva de determinar se mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 é causa de câncer dentro de uma família. Após uma

mutação predisponente ser identificada em um familiar afetado, a análise mutacional para BRCA1 ou BRCA2 é mais informativa para familiares não-afetados¹⁷.

- Técnica laboratorial:

A técnica específica para detecção de variações no DNA realizada em laboratórios deve incluir métodos para detecção de mutações, como: *oligonucleotídeo alelo-específico (ASO)*, *proteína truncada (PTT)*, *eletroforese em gel com gradiente de desnaturação (DGGE)*, *polimorfismo unifilamentar conformacional (SSCP)*, *seqüenciamento completo de DNA*, *análise por Southern blotting*, *Análise Heteroduplex (HÁ)*, ou uma combinação dessas e/ou outras técnicas^{17,65,69,70}.

O teste ASO consiste na hibridização de uma sonda marcada para testar DNA com composição de bases complementar única, e é aplicada na detecção de alelos de composição conhecida⁶⁵.

A técnica de PTT é um teste RNA usado para fazer DNA complementar por PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) com primer de 5' contendo um promotor. O DNA complementar é traduzido e o produto resolvido por eletroforese em gel de poliacrilamida sódio duodecil sulfato (SDS-PAGE), sendo aplicado na detecção de mudança de matriz de leitura, sítio de corte ou mutações *nonsense* que truncam o produto protéico⁶⁵.

DGGE é uma técnica que consiste em desnaturar fragmentos bifilamentares de DNA sob condições físicas ou químicas específicas. A desnaturação ocorre de uma maneira seqüência-específica de maneira que o fragmento mutante difere do fragmento primitivo. Os fragmentos variantes são detectados como mudança de motilidade durante a eletroforese. Esse teste detecta quase 95% das mutações pontuais e inserções/deleções em fragmentos com menos de 500pb⁶⁵.

SSCP consiste em avaliar a mobilidade eletroforética diferencial de DNA unifilamentar em teste com estruturas secundárias diferentes (conformações) em gel não desnaturante, com aplicação na detecção de pequenas inserções ou deleções e mutações de ponto⁶⁵.

O seqüenciamento de DNA detecta inserções, deleções, mutações de ponto e rearranjos a partir da determinação da ordem linear de nucleotídeos do DNA em teste⁶⁵.

Southern blotting detecta inserções, deleções, rearranjos e consiste em digestão do DNA em teste com enzimas de restrição, resolução dos fragmentos com eletroforese em gel de agarose e transferência do DNA para uma membrana com posterior hibridização da sonda marcada com fragmentos de DNA⁶⁵.

HÁ pode detectar variantes como mudanças de mobilidade conformação-sensível sob condições não desnaturantes, sendo um teste rápido, fácil de realizar, efetivo para detectar inserções e deleções. Tem sensibilidade pobre para detectar mutações puntuais⁶⁵.

A sensibilidade para a detecção das mutações é dependente do método usado e o risco *a priori* da pessoa testada possuir a mutação em um dos genes, baseado na história de câncer da própria pessoa, na história familiar e na bagagem étnica¹⁷.

Existem problemas técnicos em relação ao teste genético. A correta avaliação só é possível uma vez que uma mutação foi identificada dentro de uma dada família. BRCA1 e BRCA2 são genes grandes e o rastreamento de mutações usando a tecnologia atual é lento e caro, com aproximadamente 20% das mutações sendo perdidas⁶⁵.

O rastreamento de mutações realmente procura variações no DNA. Entretanto, o significado biológico de uma variante pode ser incerto. E mesmo variantes que são claramente significativas função de seu efeito em proteínas e sua segregação consistente com doença hereditária, essas não são necessariamente associadas com os mesmos riscos em todas as famílias⁶⁵.

Para a prática médica, não existe utilidade em fazer um teste a menos que ele possa afetar decisões clínicas. Dadas as incertezas acerca do tratamento profilático dessa doença, para mulheres sob risco, geralmente não está claro que ação poderá seguir um teste com resultado positivo⁶⁵.

- Interpretação de um teste positivo para mutações de significado clínico incerto:

Quando o método usado para o teste é o seqüenciamento genético completo, mutações de significado clínico incerto podem ser identificadas, tais como mutações *missense* não previamente descritas e que não predizem a uma perda de função protéica como resultado¹⁷. Tais mutações representam um dilema para os médicos que estão fazendo o manejo das decisões de um paciente.

Três métodos são disponíveis para determinar o significado clínico dessas mutações: 1) estudos da família para determinar se a mutação é segregada com câncer nos membros da família (que é o método mais prático e útil clinicamente); 2) análise da frequência de alelos para determinar se o alelo tem uma frequência maior em pacientes com câncer do que na população em geral; e 3) ensaios para função de proteínas com a finalidade de medir o efeito da mutação na proteína. Essas medidas são difíceis de implementar e usualmente inviáveis como parte de um estudo clínico, por esse motivo o significado clínico dessas mutações ambíguas deve permanecer não esclarecido indefinidamente¹⁷.

- Interpretação de um teste negativo:

- Quando uma mutação predisponente a câncer nos genes BRCA1 e BRCA2 não puder ser identificada em um indivíduo afetado, vindo de uma família com risco aumentado para herdar predisposição a câncer, resultados negativos não são informativos e a possibilidade de um resultado falso negativo deve ser considerada. Assim, o indivíduo afetado pode ter a mutação herdada nesses genes, podendo ainda vir a ter uma outra mutação que predisponha a câncer de mama em algum outro gene¹⁷.

- Se um membro de uma família afetado não tiver mutação predisponente a câncer identificável em um dos genes, BRCA1 ou BRCA2, ou não estiver disponível para realizar teste, todos resultados negativos para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em outros membros da família devem ser considerados não-informativos¹⁷.

- Um parente sob risco que não tiver uma mutação predisponente identificada nos genes BRCA1 e BRCA2 em um familiar afetado é considerado como tendo um resultado negativo verdadeiro¹⁷. É

apropriado advertir ao indivíduo que um resultado negativo não reduz o risco de câncer em relação ao da população em geral. Além disso, se uma pessoa vem de um grupo étnico de alto risco (ex.: descendentes de judeus Asquenazitas), é prudente realizar teste para todas as mutações predisponentes a câncer conhecidas como comuns naquela determinada população, mesmo se uma única mutação predisponente já foi identificada em um familiar afetado¹⁷.

É importante lembrar que mulheres com teste negativo ainda podem carrear fatores genéticos responsáveis pela alta incidência de câncer nas suas famílias. Os teste atuais, mesmo o seqüenciamento completo, podem perder mutações em regiões não codificadas do BRCA1 ou BRCA2. Grandes deleções de material genético dentro desses genes podem ser perdidas por ambos, seqüenciamento e métodos conformacionais. Genes não descobertos, além do BRCA1 e BRCA2, podem existir e ser causa de câncer em muitas famílias⁶⁹.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A meta do aconselhamento é garantir que as pessoas tenham o conhecimento necessário para obter as suas próprias conclusões acerca de desordens genéticas⁷¹.

O aconselhamento lida com informações altamente complexas, e por esse motivo, existe treinamento para profissionais nessa área. A *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) e o *Cancer Genetics Studies Consortium* (CGSC) recomendam que a avaliação de predisposição deve somente ser oferecida no contexto de um programa compreensivo de aconselhamento pré e pós-teste, por profissionais com conhecimento apropriado e experiências com os assuntos envolvidos. A maior parte do aconselhamento genético para genes BRCA foi modelada a partir de programas para a Doença de Huntington⁷.

Um estudo que visou identificar as necessidades de mulheres que se submetiam ao teste genético, encontrou que a idade, educação e diagnóstico prévio de câncer são importantes determinantes nas decisões após receber um teste positivo⁷².

Os testes são úteis para indivíduos e/ou parentes sob risco no sentido de que podem ajudar a determinar as opções de manejo. Orientação pré-teste e aconselhamento devem sempre ser oferecidos antes de ordenar uma avaliação molecular genética¹⁷. Entretanto, cabe salientar que o aconselhamento genético é um processo e pode ou não incluir avaliação molecular genética⁷. Se houver essa avaliação, é aconselhado que exista um tempo entre a primeira consulta, na qual a avaliação é pedida e a consulta pré-teste, tempo durante o qual a pessoa pode considerar sua decisão. Clinicamente, o risco de uma mulher ter câncer de mama antes dos 25 anos é pequeno, e por esse motivo, não há imediata urgência para a realização do teste da perspectiva do risco⁷¹.

Mutações predisponentes nos genes BRCA1 e BRCA2 são herdadas em um padrão autossômico dominante. É necessário identificar a mutação predisponente específica em um indivíduo afetado antes que provas moleculares genéticas tanto para BRCA1 quanto para BRCA2 possam ser usadas no

aconselhamento genético e também como indicação para avaliação de um parente sob risco e assintomático¹⁷.

Virtualmente todos os indivíduos com predisposição a câncer por mutações no gene BRCA1 ou BRCA2 a herdaram de um dos pais. Esse progenitor pode ou não ter câncer diagnosticado, dependendo da penetrância da mutação, do sexo do progenitor com a mutação, da sua idade, além de outras variáveis. É apropriado oferecer análise de mutações para ambos os pais de um indivíduo, com mutação predisponente ao câncer, no gene BRCA1 ou BRCA2. Ocasionalmente nenhum dos pais vai ser identificado como portador da mutação. Razões para que isso ocorra incluem uma mutação esporádica no probando, paternidade duvidosa ou adoção¹⁷.

A penetrância se constitui no aspecto clínico mais significativo dessas mutações. Sabe-se que a penetrância é incerta e provavelmente variável. As evidências acumuladas indicam que alguns indivíduos com essas mutações sobrevivem até uma idade avançada sem desenvolver câncer. Dentre aqueles que desenvolvem câncer, a idade de início assim como o tipo de câncer pode variar. Nenhuma explicação clara existe para a observação de que alguns indivíduos com mutações possam desenvolver múltiplos cânceres primários antes dos 50 anos de idade, enquanto outros com a mesma mutação podem não desenvolver câncer até os 70 anos. Essas incertezas são importantes de ser consideradas no aconselhamento pré-teste. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomenda que para aqueles indivíduos com um risco modesto (>10%), teste genético deva ser oferecido⁷.

Dentre as perguntas mais comuns entre mulheres encontra-se a dúvida acerca de se a sua história familiar indica um risco aumentado para ela, se manejo médico pode efetivamente descobrir esse risco e se ela deveria considerar submeter-se a testes para mutações. A ASCO tem recomendado que avaliação da predisposição hereditária deva ser oferecida quando: a) o indivíduo testado tem uma história familiar forte de câncer ou aparecimento da doença em idade precoce; b) o resultado pode ser interpretado corretamente; c) e o resultado do teste irá influenciar o manejo médico³⁵.

Em geral, parentes de indivíduo com predisposição para câncer por mutação deveriam ser aconselhados acerca do risco de terem herdado a mesma mutação, das opções para teste molecular genético, seu risco para desenvolver câncer e recomendações para rastreamento e cirurgia profilática. Para aqueles que escolherem saber mais sobre a avaliação genética, sugere-se que a educação pré-teste inclua na discussão os seguintes pontos:

- Motivação do indivíduo para pedir o teste e conceitos preconcebidos sobre o teste. Alguns adultos assintomáticos, mas sob risco podem procurar a avaliação para fazer decisões pessoais acerca de assuntos como reprodução, assuntos financeiros e planejamento profissional, outros podem simplesmente “querer saber”;
- A preparação do indivíduo e o momento ideal para realizar o teste;
- Alternativas de avaliação, tais como banco de DNA;
- A inabilidade do teste genético de detectar a presença ou ausência de câncer;
- O sistema de apoio do indivíduo, e a possível necessidade de apoio psicológico adicional;
- A necessidade de privacidade e autonomia do indivíduo;
- Os possíveis efeitos de resultados positivos, negativos ou não informativos do teste para: 1) o risco de câncer; 2) os protocolos para rastreamento de câncer; 3) o grau de risco para outros membros da família; 4) cobertura de seguro e emprego (com a possibilidade de enfrentar discriminação no acesso a seguros de saúde e/ou empregos); 5) padrão emocional do indivíduo (depressão, ansiedade, culpa); e a 6) relação com parceiro, filhos, familiares e amigos.

Um parente sob risco, mas que não herdou a mutação identificada no probando, é considerado, exceto em circunstâncias especiais, de estar sob o mesmo risco da população em geral para desenvolver câncer de mama. Rastreamento apropriado para esses indivíduos é recomendado. Entretanto, essa presunção não pode ser aplicada a indivíduos com teste genético negativo se o probando da família ainda não foi submetido ao teste ou não tem uma mutação predisponente a câncer no gene BRCA1 ou BRCA2¹⁷.

A prole de um indivíduo com mutação predisponente no gene BRCA1 ou BRCA2 identificada tem 50% de chance de herdar a mutação. O risco de desenvolver câncer, entretanto, depende de inúmeras variáveis incluindo a penetrância da mutação e o sexo do indivíduo. Avaliação pré-natal é passível de realização em fetos com 50% de risco. Entretanto, existem preocupações legítimas sobre avaliação de crianças sob risco abaixo da idade de 18 anos para condições de expressão na vida adulta, incluindo predisposição a câncer. Dentre essas preocupações estão assuntos como consentimento informado entre menores e a falta de estratégias de prevenção comprovadas, além de preocupações com estigmatizações e discriminações. Essa avaliação tipicamente não é disponível em laboratórios¹⁷.

Teste pré-natal é tecnicamente possível através das mesmas técnicas já citadas para detecção de variações no DNA. O material para o teste (DNA) pode ser extraído de células fetais obtidas por amniocentese por volta da 16^a-18^a semana de gestação ou por amostra de vilosidades coriônicas por volta da 9^a-11^a semanas de gestação. É importante ressaltar que pedidos de diagnóstico pré-natal para doenças de expressão na vida adulta requerem aconselhamento genético cuidadoso. Geralmente, se disponível esse tipo de avaliação, teste prévio de um membro da família é normalmente necessário^{17,71}.

Quando o resultado do teste é positivo para mutações predisponentes a câncer nos genes BRCA1 ou BRCA2, baseado na opinião de especialistas sobre benefício presuntivo, recomenda-se rastreamento precoce para câncer de mama. O rastreamento por mamografia parece reduzir a mortalidade em 30% em mulheres com 50-59 anos. Não há dados com pacientes com história familiar forte ou portadores de mutações, mas um profissional deparando-se com uma mulher com essas características deve no mínimo sugerir mamografia para rastreamento rotineira mais cedo e em maior número⁷.

O resultado positivo indica aumento de risco e não certeza. Não se sabe o quanto esse risco está aumentado para cada paciente e também não está claro que intervenção mais efetivamente reduz o risco de carcinoma subsequente. Além disso, há ainda a variação do resultado do teste como uma variação entre laboratórios³⁵. É nesse momento que o médico deve agir, esclarecendo as dúvidas do paciente.

A maioria dos médicos reconhece que a presença de múltiplos parentes em primeiro grau com a doença indica predisposição para determinada mulher. Entretanto, se uma mulher tem diagnóstico de câncer de mama antes dos 50 anos isso tem mostrado que há 25% maior chance de portar mutação se ela tiver no mínimo um parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado para a doença numa idade similar. Em contraste, mulheres com câncer de mama antes dos 45 anos com uma história familiar de primeiro grau sem aparecimento precoce do câncer tem uma chance menor de portar uma mutação³⁵.

Um estudo prospectivo inglês encontrou sobrevivência significativamente reduzida em mulheres que sofriam de depressão e tinham atitudes de falta de esperança⁷³, enfatizando que o médico deve sempre tratar o paciente como um todo e não focalizar em órgão específicos.

MANEJO

O manejo de indivíduos com mutações predisponentes a câncer nos genes BRCA1 e BRCA2 inclui discussões acerca de protocolos de rastreamento para câncer e opções de cirurgia profilática.

O câncer de mama, ressurgindo nas bases de uma mutação predisponente tende a afetar mulheres abaixo de 50 anos de idade. Pacientes jovens com câncer são candidatos para terapia agressiva, prolongada e onerosa. Portanto, a partir de todos os pontos de vista, esforços intensos no sentido de reduzir o impacto do câncer de mama hereditário são completamente justificáveis.

Muitas estratégias têm sido sugeridas para reduzir o risco de câncer em indivíduos que tenham uma mutação predisponente nos genes BRCA1 ou BRCA2. Elas incluem rastreamento, mastectomia profilática e/ou ooforectomia, além de quimioprevenção. Nenhuma dessas estratégias foi avaliada por estudos randomizados ou de controle de casos em mulheres de alto risco, e nenhum estudo avaliou os efeitos dessas intervenções em indivíduos com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2⁷⁴. Como resultado, as recomendações atuais são feitas com base em opiniões de especialistas¹⁷.

Depressão clínica parece estar associada com uma incidência maior de repercussões psiquiátricas sérias nos primeiros 10 dias após o conhecimento do resultado do teste, com uma incidência de depressão clínica de 15%⁷, reforçando a necessidade de assistência psicológica.

Recomendações para rastreamento de indivíduos com mutações predisponentes a câncer têm sido feitas por um grupo convocado pelo *Cancer Genetics Consortium* (CGSC), um consórcio de pesquisadores que avaliam implicações éticas, legais e sociais para o teste de risco para câncer¹⁷. A declaração do CGSC enfatiza que as recomendações são baseadas em benefícios presumidos e podem mudar à medida que novas evidências tornem-se disponíveis; portanto, os pacientes devem ser aconselhados a considerar o conhecimento limitado acerca de estratégias para redução do risco e a preferência do paciente deve ser levada em consideração nas decisões sobre acompanhamento⁷⁵.

As recomendações do CGSC para indivíduos com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são, além de rastreamento para câncer de ovários, as seguintes:

a) rastreamento para câncer de mama , com realização mensal do auto-exame das mamas a partir do início da vida adulta; exame clínico da mama anual ou semi-anual a partir dos 25-35 anos; mamografia anual a partir dos 25-35 anos¹⁷. Entretanto, nenhum estudo avaliou as conseqüências do rastreamento precoce para o câncer de mama. As recomendações são baseadas em dados de famílias com predisposição a câncer por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, as quais têm indicado que o risco elevado inicia no final da segunda década e início da terceira década de vida (*BurKe et al*). Homens com mutações predisponentes a câncer no gene BRCA2 também podem ter risco aumentado para câncer de mama e a avaliação de qualquer massa ou mudança na mama é recomendada; entretanto, os dados são insuficientes para recomendar um programa formal de investigação para homens³⁹.

b) cirurgia profilática

O CGSC recomenda que para mulheres portadoras de mutação predisponente a câncer no gene BRCA1 ou BRCA2 seja oferecida mastectomia e/ou ooforectomia profiláticas, com a decisão determinada pela preferência do paciente¹⁷.

Essas cirurgias com finalidade profilática têm sido propostas como um meio de reduzir o risco de câncer em pessoas com susceptibilidade genética a câncer de mama. Um grupo de especialistas concluiu que haviam evidências insuficientes para recomendar ou não esse tipo de cirurgia para indivíduos com mutação predisponente no gene BRCA1 ou BRCA2, mas as mulheres portadoras da mutação devem ser informadas dessa opção³⁹. Câncer foi observado após esses procedimentos, havendo redução do risco estimado em 90% segundo estudo realizado na *Mayo Clinic*, nos Estados Unidos após mastectomia profilática^{17,74}. Um outro estudo achou significativa redução no risco para câncer de mama após ooforectomia profilática entre mulheres com mutação no gene BRCA1¹⁷. Ooforectomia profilática é

geralmente considerada em mulheres com filhos e pode reduzir o risco de CM subsequente, mas esses benefícios precisam ser pesados com o maior risco de desenvolver osteoporose⁷.

c) quimioprevenção

- Tamoxifeno e Raloxifene:

Tamoxifeno é um antagonista parcial do estrógeno. Essa droga reduz efetivamente a incidência de câncer de mama positivos para receptor de estrógeno^{17,76,77}. O tamoxifeno é reconhecido pela FDA como efetivo para reduzir o risco de CM em mulheres de alto risco^{78,79}.

Sabe-se que os cânceres de mama em mulheres com mutações no gene BRCA1 são mais prováveis de serem negativos para receptores de estrógeno. Esses dados tornam difícil estimar o benefício da profilaxia com tamoxifeno sem testar especificamente o seu efeito em mulheres geneticamente predispostas por mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2. Conseqüências adversas significativas do tratamento com tamoxifeno incluem uma maior taxa de câncer endometrial e episódios tromboembólicos¹⁷. Terapia antiestrogênica beneficia mulheres com câncer de mama por baixar o risco de recorrência e morte, entretanto pode induzir menopausa e seus sintomas⁶⁸.

Portanto, as mulheres que podem se beneficiar do uso do tamoxifeno e o protocolo ideal de tratamento ainda não foram determinados.

- Contraceptivos orais:

O CGSC concluiu que não há dados suficientes para fazer recomendações a respeito de terapia de reposição hormonal em mulheres com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2³⁹. Estudos da população em geral sugerem que terapia de reposição hormonal longa em mulheres pós-menopausa pode aumentar o risco para câncer de mama, mas o uso por curto período de tempo para tratar sintomas da menopausa não aumenta o risco¹⁷.

Embora a falta de benefícios provados em relação ao rastreamento, cirurgia profilática ou quimioprevenção, esse é um campo onde comunicação clara e de suporte particularmente facilitam escolhas⁷.

PROGNÓSTICO

Os padrões patológicos distintos dos tumores relacionados a mutações no gene BRCA1 (e talvez tumores relacionados ao BRCA2) combinadas com o pequeno número de mutações somáticas BRCA1/BRCA2 em tumores esporádicos encontrados em indivíduos com mutações predisponentes em um dos genes, têm uma base patogênica específica, a qual podem levar a diferenças no prognóstico.

Estimativas acuradas de prognóstico do câncer de mama, em indivíduos com mutações predisponentes em um dos genes em questão, requer estudos prospectivos longitudinais com amostras grandes. Esses estudos ainda estão por ser publicados. A maioria dos dados disponíveis, derivados de dados indiretos ou retrospectivos, são baseados em pequenos números (menos de 50 casos) e são provavelmente confundidos por diferentes desvios e por falta de controles apropriados. Dadas essas limitações, a maioria dos estudos não encontrou diferença significativa em relação à sobrevivência entre indivíduos com mutações predisponentes nos genes BRCA1 ou BRCA2 e controles^{17,80,81}, mas artigos com resultados conflitantes também existem^{17,82,83}.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum nas mulheres. Tendo em vista o grande impacto dessa patologia sobre a sociedade, grandes esforços vêm sendo feitos com o objetivo de esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos na gênese desse processo neoplásico, bem como na busca de novas alternativas terapêuticas.

O campo da genética do câncer está rapidamente evoluindo, e a prática clínica está se desenvolvendo para acompanhar o desafio dessa área em constante mudança.

Em relação ao câncer de mama hereditário, no início da década de 90, com o mapeamento dos genes BRCA1 e BRCA2, houve grandes avanços que geraram subsídios para a formulação de hipóteses que poderão auxiliar, no futuro, os modelos de tratamento e medidas preventivas.

A descoberta do envolvimento desses genes, no câncer hereditário, não elucidou por completo as bases genéticas dessa doença herdada. Outros genes e síndromes, que suspeita-se estarem envolvidas, estão sendo alvo de pesquisa visando desvendar a etiologia dessa neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.inca.org.br>
2. Brody LC; Biesecker BB. Breast Cancer Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2. *Medicine*; 77(3): 208-26, 1998.
3. Ghosh S; Collins FS. The Geneticist's Approach to Complex Disease. *Annu Ver Med*; 47:333-53, 1996.
4. Risch N; Merikangas K. The Future of Genetic Studies of Complex Human Disease. *Science*; 273:156-17, 1996.
5. Wooster R; Stratton MR. Breast Cancer Susceptibility: A Complex Disease Unravels. *Trends Genet*; 11:3-5, 1995.
6. Bennett IC; Gattas M; Teh BT. The Genetic of Breast Cancer and Its Clinical Implications. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 69(2):95-105, 1999.
7. Penson RT; Seiden MV; Kristen MS et al. Communicating Genetic Risks: Pros, Cons, and Counsel. *The Oncologist*; 5(2):152-161, 2000.
8. Cancer of The Breast. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT; Heffman S; Rosenberg AS. 5th ed. Lippincott-Raven Publishers; Phyladelphia NY, 1997.
9. Motulsky AG. Jewish Diseases and Origins. *Nat Genet* 9:99-101, 1995.
10. Muto MG; Cramer DW; Tangir J. Frequency of the BRCA1 185delAG Mutation Among Jewish Women With Ovarian Cancer and Matched Population Controls. *Cancer Res* 56:1250-52, 1996.
11. Easton DF; Bishop DT; Ford D. Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer. Results from 214 Families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52:678-701, 1993.
12. McPherson K; Steel CM; Dixon JM. Breast Cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321:624-628, 2000.

13. Landis, SH; Murray, T; Bolden, S; Wingo, PA. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin.; 48:1, 6-29, 1998.
14. Hoffmann W; Schalag PM. BRCA1 and BRCA2 breast Cancer Susceptibility Genes. J Cancer Res Clin Oncol 126(9):487-96, 2000.
15. Grogan L; Kirsch IR. Genetic Testing for Cancer Risk Assessment: A Review. The Oncologist 2:208-222, 1997.
16. Nadeau G; Boufaied N; Moisan A et al. BRCA1 Can Stimulate Gene Transcription by a Unique Mechanism. EMBO reports 1(3):260-265, 2000.
17. <http://www.geneclinics.org/profilis/brc1/details.html>
18. Breast Cancer. In: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Rimoin DL; Connor JM; Pyeritz RE. 3th ed. Churchill Livingstone NY, 1997.
19. O Tórax. In: Anatomia Orientada para a Clínica. Moore KL. Terceira Ed.. Guanabara-Koogan RJ, 1994.
20. Câncer de Mama. In: Tratado de Ginecologia (vol.II). Halbe HW. Segunda Ed.. Editora Roca SP, 1993.
21. Histologia básica. Junqueira LC; Carneiro J. Oitava Edição. Guanabara-Koogan RJ, 1995.
22. Tratado de Ginecologia. Jonathan S. Berek. Décima Segunda Ed.. Editora Guanabara-Koogan RJ, 1998.
23. Ginecologia e Obstetrícia – Manual para o TEGO (Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia). SOGIMIG (Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia de Minas Gerais). Editora Medsi RJ, 1997.
24. Welsh PL; Schubert EL; King MC. Inherited Breast Cancer: an emerging picture. Clin Genetics 54(6):447-58, 1998.
25. Weber BL; DeMichele^a Inherited Genetic Factors. Disease of the Breast, 2nd ed. Pp221-235. 2000.

26. Kiaris H; Spanakis N; Ergazaki M. Loss of Heterozygosity at 9p and 17q in Human Laryngeal Tumors. *Cancer Lett* 97:129-34, 1995.
27. Lindblom A; Skoog L; Andersen TI et al. Four Separate Regions on Chromosome 17 Show Loss of Heterozygosity in Familial Breast Carcinomas. *Hum Genet* 91:6-12, 1993.
28. Lindblom A; Skoog L; Rotstein S et al. Loss of Heterozygosity in Familial Breast Carcinoma. *Cancer Res* 53:4356-61, 1993.
29. Mori T; Aoki T; Matsubara T, Iida F. Frequent Loss of Heterozygosity in the Region Including BRCA1 on Chromosome 17q in Squamous Cell Carcinomas of the Esophagus. *Cancer Res* 54:1638-40, 1994.
30. Neuhausen SL; Marshall CJ. Loss of Heterozygosity in Familial Tumors from three BRCA1-linked Kindreds. *Cancer Res* 54:6069-72, 1994.
31. Schildkraut JM; Collins NK; Dent GA. Loss of Heterozygosity on Chromosome 17q11-21 in Cancers of Women Who Have Both Breast and Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 172:908-13, 1995.
32. Zelada-Hedman M; Torroella M, Mesquita R. Loss of Heterozygosity Studies in Tumors from Families with Breast-ovarian Cancer Syndrome. *Hum Genet* 94:231-34, 1994.
33. Knudson AG. Hereditary Cancer . Two Hits Revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 122:135-40, 1996.
34. Wang XW; Harris CC. TP53 Tumour Suppressor Gene: Clues to Molecular Carcinogenesis and Cancer Therapy. *Cancer Surv* 28:169-96, 1996.
35. Frank TS. Hereditary Risk of Breast and Ovarian Carcinoma: The Role of the Oncologist. *The oncologist* 3(6):403-12, 1998.
36. Greene MH. Genetics of Breast Cancer. *Mayo Clin Proc*; 72(1):54-65, 1997.
37. Welch PL; Schubert EL; King M-C. Inherited Breast Cancer: an emerging picture. *Clinical Genetics* 54(6):447-458, 1998.
38. Hill ADK. Hereditary Breast Cancer. *The Brit J of Sur*; 84(10):1334-1339, 1997.

39. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G, Thomson E, Varricchio C (1997) Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium *JAMA* 277:997-1003, 1999.
40. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI, Brower ST, Eng CM (1998) Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. *Am J Hum Genet* 63:45-51, 2000.
41. Berman DB, Costalas J, Schultz DC, Grana G, Daly M, Godwin AK (1996) A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 56:3409-14, 1999.
42. Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, Begin LR, Zhang JC, Martinez JJ, Rozen F, Tonin PN, Narod SA, Karp SE, Pollak MN (1997) Germ-line BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 3:2465-9
43. Holt JT; Thompson ME; Szabo C et al. Growth retardation and Tumour Inhibition by BRCA1. *Nat Genet* 12:298-302, 1996.
44. Welsh MJ; Tsui L-C; Boat TF; Beaudet AL. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR; Beaudet AL; Sly WS; Valle D; eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
45. Miki Y; Swensen J; Shattuck-Eidens D et al. A Strong Candidate for the breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science* 266:66-71, 1994.
46. Serova OM; Mazoyer S; Puget N et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in Breast Cancer Families: Are There More Breast Cancer-susceptibility Genes? *Am J Hum Genet* 60:486-95, 1997.
47. Smith TM; Lee MK; Szabo CI et al. Complete Genomic Sequence and Analisis of 117kb of Human DNA Containing the gene BRCA1. *Genome Res* 6:1029-49, 1996.

48. Jensen RA; Thompson ME; Jetton TL et al. BRCA1 is Secreted and Exhibits properties of a granin. *Nat Genet* 12:303-8, 1996.
49. Thai HT; Du F; Tsan JT et al. Mutations in the BRCA1-associated RING Domain (BARD1) Gene in Primary Breast, Ovarian and Uterine Cancer. *Hum Mol Genet* 7:195-202, 1998.
50. Bowcock AM; Anderson LA. THRA1 and D17S183 Flank na Interval of < 4cM for the Breast-ovarian Cancer Gene (BRCA1) on Chromosome 17q21. *Am J Hum Genet* 52:718-22, 1993.
51. Boyd M; Harris F; McFarlane R et al. A Human BRCA1 Gene Knockout. *Nature* 375:541-42, 1995.
52. Schultz LB; Weber BL. Recent Advances in Breast Cancer Biology. *Current Opinion in Oncology*; 11(6):429, 1999.
53. Kinzler KW; Vogelstein B. Cancer-susceptibility Genes. Gatekeepers and Caretakers. *Nature* 386:761, 1996.
54. Scully R; Ganesan S; Brown M et al. Location of bRCA1 in Human Breast and Ovarian Cancer Cells. *Science* 272: 123-26, 1996.
55. Chen Y; Chen CF; Riley DJ et al. Aberrant Subcellular Localisation of BRCA1 in Breast Cancer. *Science* 270:789-91, 1995.
56. Chen Y; Farmer AA; Chen CF et al. BRCA1 is a 220-kDa Nuclear Phosphoprotein that is Expressed and Phosphorylated in a Cell Cycle-dependent Manner. *Cancer Res* 56:3168-72, 1996.
57. Lidereau R; Escot C; Thelliet C et al. Genetic Variability of Proto-oncogenes for Breast Cancer Risk and Prognosis. *Biochimie* 70:951-959, 1988.
58. Scully R; Anderson SF; Chao DM et al. BRCA1 is a Component of the RNA polymerase II Holoenzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:5605-10, 1997.
59. Neish AS; Anderson SF; Sclegel BP; Wei W; Parvin P. Factors Associated with the Mammalian RNA Polymerase II Holoenzyme. *Nucleic Acids Res* 26:847-53, 1998.
60. Gudas JM; Li T; Nguyen H; Jensen D et al. Cell Cycle Regulation of BRCA1 Messenger RNA in Human Breast Epithelial Cells. *Cell Growth Differ* 7:717-23, 1996.

61. Gudas JM; Li T; Nguyen H; Cowan KH. Hormone-dependent Regulation of BRCA1 in Human Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 55:4561-65, 1995.
62. Gowen LC, Avrutskaya AV, Latour AM, Koller BH, Leadon SA (1998) BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 281:1009-12, 2000.
63. Gudas JM, Li T, Nguyen H, Jensen D, Rauscher FJ 3rd, Cowan KH (1996) Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth Differ* 7:717-23, 1999.
64. Scully R; Chen J; Plug A et al. Association of BRCA1 with Rad51 in Mitotic and Meiotic Cells. *Cell* 88:265-75, 1997.
65. Ponder AJ; Gayther AS. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 Genes and the Possibilities for Predictive Testing. *Mol Med Today* 3(4):168-174, 1997.
66. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Steele L, Avizonis V, Stewart JR, Cannon-Albright LA (1998) Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol* 47:129-36, 2000.
67. Vaughn JP, Cirisano FD, Huper G, Berchuck A, Futreal PA, Marks JR, Iglehart JD (1996) Cell cycle control of BRCA2. *Cancer Res* 56:4590-4
68. Berg CD. Managing Menopausal Symptoms in Women with Breast Cancer. *J Watch Wo Health* 79(22):706-8, 2000.
69. Miron A; Eric P. Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the Southeastern United States. *Lippincott Will* 231(5):624-634, 2000.
70. John FS; Buckley H; Lowe D et al. Comparison of Prophylactic Oophorectomy Specimens from Carriers and Noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 Gene. *J Nat Cancer Inst* 91(7):626-628, 1999.
71. Lucassen AM; Houlston RS. Clinical Geneticists' Attitudes and Practice Towards testing for Breast Cancer Susceptibility Genes. *J Med Genetics* 37(2):157-160, 2000.
72. Metcalfe KA. Na Evaluation of Needs of Female BRCA1 and BRCA2 Carriers Undergoing Genetic Counselling. *J Med Genet* 37:866-874, 2000.

73. Watson M et al. Influence of Psychological Response on Survival in Breast Cancer: A Population-based Cohort Study. *Lancet* 16:1331-1336, 1999.
74. Solomon JS et al. Evaluation and Treatment of BRCA-Positive Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery* 105(2):714-719, 2000.
75. Vasen HF, Haites NE, Evans DG, Steel CM, Moller P, Hodgson S, Eccles D, Morrison P, Stoppa Lyonet D, Chang-Claude J, Caligo M (1998) Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. European Familial Breast Cancer Collaborative Group [see comments] *Eur J Cancer* 34:1922-6, 1999.
76. Radmacher MD; Simon R. Estimation of Tamoxifen's Efficacy for Preventing the Formation and Growth of Breast Tumors. *J Nat Cancer Inst*; 92(1): 48-53, 2000.
77. Osborne MP. Breast Cancer Prevention by Antiestrogens. *Ann NY Academy of Sciences*; 889:146-151, 1999.
78. Brown PH; Lippman SM. Chemoprevention of Breast Cancer. *Breast Cancer Research & Treatment*; 62(1):1-17, 2000.
79. Rowan et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on Breast Cancer Risk Reduction Strategies: Tamoxifen and Raloxifene. *J Clin Oncology*; 17(6):1939, 1999.
80. Gaffney DK, Brohet RM, Lewis CM, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Steele L, Avizonis V, Stewart JR, Cannon-Albright LA (1998) Response to radiation therapy and prognosis in breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Radiother Oncol* 47:129-36, 1999.
81. Lee JS, Wacholder S, Struwing JP, McAdams M, Pee D, Brody LC, Tucker MA, Hartge P (1999) Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers *J Natl Cancer Inst* 91:259-63, 1999.
82. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT (1996) Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage *Cancer* 77:697-709, 2000.

83. Ansquer Y, Gautier C, Fourquet A, Asselain B, Stoppa-Lyonnet D (1998) Survival in early-onset BRCA1 breast-cancer patients. Institut Curie Breast Cancer Group [letter] *Lancet* 352:541, 2000.