

MUTAÇÃO NOS GENES BRCA 1 E 2 E OS RISCOS PARA CÂNCER DE MAMA

BRCA 1 and 2 genes mutations and the risks for breast cancer

Thatiana L. Pereira¹, Eduardo V. Lima¹, Paula B. Cardoso¹, Lucas R. S. Destro¹, Giovanna Z. Mattos¹, Ana Paula V. S. Esteves².

Descritores: Neoplasias da Mama, Hereditariedade, Mutação.
Keywords: Breast Neoplasms, Heredity, Mutation.

RESUMO

Introdução: No Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de morte nas mulheres. Dentre os fatores de risco, destaca-se hereditariedade, como na mutação dos genes BRCA1 e BRCA2. Existem indicações para o rastreio dessas mutações e é importante o conhecimento dos riscos no grupo acometido. **Objetivo:** Avaliar os riscos relacionados ao câncer de mama em pacientes mulheres que nunca portaram a doença anteriormente e que tem conhecidamente a mutação de BRCA1 ou BRCA2 pessoal ou familiar. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, na qual foram utilizadas bases de dados nacionais e internacionais. **Resultados e discussão:** O risco da doença para portadores da mutação pode chegar a 80%, com acometimento em idades precoces, em relação ao câncer esporádico. Conta ainda com características morfológicas mais frequentes e que por vezes dificultam o diagnóstico. Existem métodos para avaliação do risco individualmente, que além de fatores genéticos considera parâmetros associados. As mutações em BRCA1/2 podem ocorrer em diferentes loci sendo importante o mapeamento genético para avaliar com maior precisão a conduta. **Conclusão:** O aumento do risco da doença nessa população é de extrema relevância ao indicar o rastreio precoce. Há também diferenças morfológicas que podem nortear o rastreio, otimizando a busca e reduzindo os gastos. As características do surgimento do câncer dependem de muitos fatores, sendo importante a classificação de risco individual, em especial, às pacientes que nunca portaram a doença. A investigação genética é fundamental aos casos indicados com posterior conduta específica e eficaz contra o câncer de mama.

¹ Discentes do Curso de Graduação do Curso de Medicina do UNIFESO.

² Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, breast cancer is the leading cause of death in women. Among the risk factors, heredity is highlighted, as in the mutation of the BRCA1 and BRCA2 genes. There are indications for the screening of these mutations and it is important to know the risks in the affected group. **Objective:** To evaluate the risks related to breast cancer in patients who have never had the disease previously and who are known to have a BRCA1 or BRCA2 mutation, personal or family. **Methods:** This is a review of narrative literature, in which national and international databases were used. **Results and discussion:** The risk of the disease to those with the mutation can reach 80%, with involvement at early ages, in relation to sporadic cancer. It also has morphological characteristics that are more frequent and sometimes difficult to diagnose. There are methods for assessing risk individually, which in addition to genetic factors consider associated parameters. Mutations in BRCA1/2 can occur at different loci and genetic mapping is important to more accurately assess the conduct. **Conclusion:** The increased risk of the disease in this population is extremely relevant when indicating early screening. There are also morphological differences that can guide the screening, optimizing the search and reducing the expenses. The characteristics of the onset of cancer depend on many factors, and individual risk classification is important, especially for patients who have never had the disease. Genetic research is critical to cases indicated with subsequent specific and effective conduct against breast cancer.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é o câncer com maior incidência nas mulheres¹. Uma em cada doze desenvolverá a doença ao longo da vida². Ainda é, também, a primeira causa de morte entre as mulheres, visto que muitos casos que são identificados no sistema de saúde já estão em estágio avançado¹.

A Sociedade Brasileira de Cancerologia (2016b) cita como fatores de risco³:

1. Sexo: principalmente mulheres, apenas 1% dos casos é em homens
2. Idade: acima dos 40, sobretudo, acima dos 50
3. Mulheres cujas mães, tias e/ou irmãs tenham tido câncer de mama.
4. Mulheres que nunca amamentaram.
5. Mulheres que nunca pariram ou se o fizeram, fizeram tardiamente (após os 30 anos)
6. Menarca precoce

Em relação ao fator de histórico familiar, ou seja, hereditariedade, 5 a 10% dos cânceres

de mama são assim classificados. Eles são relacionados a mutações germinativas, sendo 50% destas localizadas nos genes BRCA1 e BRCA2. As síndromes genéticas de predisposição hereditária ao câncer são associadas a neoplasias de mama em idade jovem, além do desenvolvimento de outras neoplasias, e um padrão de herança autossômica dominante².

A atriz e cineasta Angelina Jolie submeteu-se a uma dupla mastectomia com 37 anos para redução do risco da doença. Ela tem uma mutação no gene BRCA1 que representa um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Dentre os motivos está a hereditariedade: ela perdeu a mãe, a avó e uma tia para o câncer⁴.

Após esse caso de grande repercussão mundial, muitas mulheres passaram a buscar o rastreio para a doença. Mas para o grupo de baixo risco – maioria das mulheres – a recomendação é mamografia a partir dos 40 anos anualmente até os 75 anos e acima de 75 anos individualizar os casos².

Já as pacientes que apresentam um risco aumentado para o surgimento do câncer de mama devem receber uma abordagem diferente para o diagnóstico precoce quando comparadas à população geral, que seria o caso da atriz. É importante que este subgrupo seja identificado para que esta abordagem diferenciada possa ser oferecida. Elas devem ser encaminhadas para geneticista para aconselhamento genético, se disponível⁵.

Dentre os fatores considerados de maior risco estão mulheres com risco maior que 20% ao longo da vida (“lifetime risk”) baseado em modelos que utilizam variáveis da história familiar². Para estas faz-se ressonância magnética das mamas com início aos 25 anos de idade, anualmente e mamografia anual a partir dos 30 anos de idade². Também é recomendado o auto-exame das mamas a partir dos 18 anos para esse grupo⁶.

Ainda de acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia (2017), para avaliar o risco de uma pessoa ter câncer por predisposição familiar ou se tratar de um câncer esporádico, a história familiar é fundamental, com a construção de uma genealogia com pelo menos três gerações².

Para a pesquisa genética, além de histórico pessoal de câncer agregado à outros fatores, faz-se também para indivíduo sem história pessoal de câncer nos casos de:

1. Parente com mutação genética conhecida ou ≥ 2 cânceres de mama primários em um mesmo indivíduo ou ≥ 2 indivíduos com câncer de mama no mesmo lado da família com 1 caso diagnosticado ≤ 50 anos ou câncer de ovário ou câncer de mama em homem.
2. Parente de 1º e de 2º grau com câncer de mama ≤ 45 anos.
3. História familiar de 3 ou mais: câncer de mama e outros canceres descritos.

No Brasil há limitações para realização de painéis multigênicos devido à cobertura pelas

seguradoras e pelo Sistema Único de Saúde. A Agência Nacional de Saúde Suplementar limita os exames moleculares aos genes BRCA1, BRCA2⁷.

O teste genético é recomendado para o(s) familiar(es) que já teve câncer; somente é recomendado para uma pessoa sem diagnóstico de câncer quando a(s) pessoas mais apropriada(s) para ser ou serem testada(s) não estiver(em) disponível (eis) para a realização do mesmo².

O cálculo de probabilidade específica das mutações BRCA1 e BRCA2 pode também ser feito através de um programa de computador que utiliza estimativas epidemiológicas de frequências de mutações nos seus cálculos e considera, em um heredograma, os indivíduos afetados e os não afetados⁸.

Existem vários métodos para a identificação de mutações. O método utilizado depende dos recursos do laboratório, assim como da existência de uma mutação conhecida na família e do grupo étnico ao qual pertence a paciente. O quadro abaixo resume os principais métodos de investigação das mutações, assim com as suas maiores limitações.

Quadro 1. Principais métodos de detecção de mutações nos genes

Método	Vantagens	Desvantagens
Teste da proteína truncada (PTT)	Grandes fragmentos de DNA Muito seguro	Trabalhoso Não detecta mutações de sentido errôneo
Single Strand Conformations Polymorphism (SSCP)	Seguro e simples	Trabalhoso
PCR alelo específico (AS)	Seguro e simples	Detecta apenas mutações conhecidas
Sequenciamento	Detecta e identifica a mutação	Trabalhoso e caro

Extraído de DUFLOTH, 2004⁸.

Com os critérios de rastreio genético bem estabelecidos, é importante que a paciente que seja direcionada ao grupo de rastreio correto. E caso seja identificada mutação em BRCA 1 ou 2 familiar ou pessoal, é importante o conhecimento sobre os riscos os quais ela está submetida em relação ao câncer de mama.

OBJETIVO

Primário

- Avaliar os riscos relacionados ao câncer de mama que tem conhecidamente a mutação de BRCA1 ou BRCA2 pessoal ou familiar.

Secundários

- Correlacionar as mutações hereditárias de BRCA 1 e BRCA 2 ao risco gerado, levando em considerações diferenças entre os genes e a localização neles.
- Descrever os resultados referentes a necessidade de rastreio precoce e também com relação as diferenças morfológicas encontradas que podem nortear o rastreio.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa realizada no mês de outubro de 2018 para cumprimento do componente TCP (Trabalho de Conclusão de Período) do quinto período do Centro Universitário Serra dos Órgãos, em Teresópolis - RJ.

Houve busca de artigos na base de dados PubMed, com os termos breast cancer, BRCA e heredity que são descritores de Ciências da Saúde (DeCS), oriundos da Biblioteca Virtual de Saúde – BVS. Foram usados analisados os primeiros 20 artigos e selecionados pelo título e excluídos os que não tinham título que atendesse ao objetivo do presente trabalho. Após essa seleção, foram lidos os artigos e selecionados aqueles que tinham conteúdo de interesse e excluídos os que não continham.

Também houve busca específica das palavras chave BCRA1, BCRA2, nos portais das Sociedades de Cancerologia, Mastologia e Oncologia. Foram selecionadas as publicações cujo título fosse de relevância ao objetivo do trabalho, limitando-se o resultado aos 20 primeiros, quando ultrapassado esse valor. Depois, a seleção ocorreu pelo conteúdo. O resultado das buscas faz referência ao dia 22/10/2018.

E, por fim, busca na base de dados do Consortium of Investigators de Modifiers of BRCA 1/2 (CIMBA) da University of Cambridge e [QIMR Berghofer Medical Research Institute](#), em que haviam 72 trabalhos disponíveis dia 23/10/2018 e nos quais a seleção também ocorreu pelo título e posteriormente pelo conteúdo resumo. E por fim, a leitura completa do texto, na qual apenas os que continham conteúdos de relevância foram utilizados.

Livros e capítulos de livro-texto de obstetrícia de conhecimento prévio dos autores foram utilizados, como elemento complementar do levantamento bibliográfico.

A amostra final desta revisão foi constituída por treze textos, sendo 6 artigos, 5 publicações de Sociedades e Agências de referência, 1 livro-texto e 1 dissertação nas bases supracitadas. Percebe-se a disponibilidade de artigos científicos publicados sobre revisão sistemática, tratando-se de uma metodologia enraizada na Medicina Baseada em Evidências (MBE), que trás o melhor nível de evidência disponível no momento para a informação, formação e atualização das

condutas em saúde, progressivo desenvolvimento não apenas na Medicina, como também nas diversas áreas da saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mulheres com variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 (supressores de tumor) têm um risco aumentado em relação às outras mulheres de desenvolver câncer de mama⁹. As estimativas para esse risco ao longo da vida - penetrância - em mulheres portadoras de mutações no gene BRCA1, são de 50 a 80%¹⁰. Já para portadoras de mutação em BRCA2, se aproxima daquele estimado para BRCA1, embora o acometimento, em idade mais avançada, seja relatado para BRCA2¹¹, com média de idade de ocorrência de 43 anos e 47, respectivamente⁶.

O câncer de mama hereditário possui achados clínicos distintos: a idade de acometimento é consideravelmente precoce em relação ao câncer esporádico; maior prevalência de bilateralidade; e a associação com outros tipos de tumor em famílias afetadas, como câncer de ovário e próstata¹². Estudos ainda associam mutações BRCA1 e a câncer pancreático, estomacal, laríngeo, tubário e melanoma⁶.

Existem fortes evidências sugerindo riscos de morfologia específica para tumores em portadoras de mutações nos genes BRCA¹², como mostrado no quadro abaixo:

Quadro 2. Características patológicas de BRCA1/2 associado ao câncer de mama

Fenótipo	BCRA1	BCRA2
Grau histológico	Ductal (sem especificação) 75%, Carcinoma medular 10%	Ductal (sem especificação) 75%, Carcinoma medular < 5% Lobular mais prevalente que mulheres BRCA1 10%
Receptor de estrogênio	Negativo 75%	Positivo 75%
Carcinoma in situ	Raro	Comum

Adaptado de INCA, 2005¹².

A mutação de BRCA-1 associada ao câncer de mama é comumente triplonegativo (negativo para receptores de estrogênio e progesterona e negativo para fator de crescimento epitelial 2). Já os oriundos das mutações de BRCA-2 têm semelhança ao esporádico, afastando-se dessas características⁶.

Para aferir o risco individual de câncer de mama pode-se usar o método de Gail, o qual considera os fatores ginecológicos, obstétricos e a história pessoal (biópsias de mama realizadas pela mulher) e familiar (mãe, filhas ou irmãs afetadas). Este método tem várias limitações quando

utilizado em famílias com agregação familiar, pois não inclui familiares de 2º grau (como tias afetadas), não leva em conta a idade do diagnóstico de câncer de mama e também não permite incluir casos de outros cânceres (como por exemplo ovário)⁸. Existem outros métodos, mas que tem pouco uso dentro da prática¹³.

Uma vez que as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 podem estar presentes em toda parte do gene, não há um método ideal para pesquisar mutações em ambos os genes. O sequenciamento do DNA tem como vantagem detectar mutações específicas e de novo e estudar todo o gene. Então, além de selecionar as pacientes de acordo com critérios clinico-patológicos o estudo de populações com mutações específicas, dentro do contexto do aconselhamento genético, torna possível o conhecimento de como ela se agrega na família em relação aos casos de câncer, propiciando a estratificação prognóstica individual do risco cumulativo, contribuindo para que o rastreamento seja mais direcionado, o que em muito facilita e diminui os custos⁸.

CONCLUSÃO

As mutações hereditárias de BRCA 1 e BRCA 2 propiciam um risco elevado ao aparecimento do câncer de mama de maneira precoce ao comparar com população sem a mutação. Esse dado é de extrema relevância ao indicar a necessidade de rastreio precoce e também nas diferenças morfológicas encontradas que podem nortear o rastreio, otimizando a busca e reduzindo os gastos.

Nota-se que as características do surgimento do câncer para o grupo em questão dependem de muitos fatores: qual gene, qual local do gene atingido, como se deu o histórico familiar, outros fatores concomitantes. Devido a essas diferenças é importante a classificação de risco individual pelos métodos citados, em especial, às pacientes que nunca portaram a doença.

E em relação ao histórico familiar, é importante a atenção aos aparecimentos de outros tipos de câncer que mesmo não sendo de mama podem indicar o risco.

Mesmo com a limitação de testes genéticos, os disponíveis abrangem a grande maioria dos casos hereditários. Por isso, a investigação genética abriu as portas nessa temática para a prevenção desse grupo, tornando fundamental o acesso dos casos indicados ao geneticista com posterior conduta específica e eficaz contra o câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cancerologia. Sobre o Câncer, 2016^a. disponível em <http://www.sbcancer.org.br/alguns-numeros-do-cancer-no-brasil-e-no-mundo>, acesso em 23/10/2018.

2. Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - REGIONAL PIAUÍ. Câncer de mama. Teresina: Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco, 2017. 328 p.
3. Sociedade Brasileira de Cancerologia, Câncer de Mama, 2016b. Disponível em: <http://www.sbcancer.org.br/cancer-de-mama/> Acesso em 23/10/2018.
4. Sociedade Brasileira de Oncologia, Médico do SBOC comenta procedimentos adotados por Angelina Jolie para evitar o câncer, 2015. Disponível em: <https://www.sbec.org.br/noticias/item/352-medico-do-sboc-comenta-procedimentos-adotados-por-angelina-jolie-para-evitar-o-cancer>. Acesso em 23/10/2018.
5. Campacci, n. rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou colorretal, dissertação para pós-graduação no Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, SP 2013.
6. Doren A. et al. Gynecological–endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*, p. 1-7, 2018.
7. Agencia Nacional de Saúde Suplementar. 2013. Disponível em: <[http://www.ans.gov.br/a-ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/2316-ans-amplia-cobertura-obrigatoria-para-29-doencas-geneticas->](http://www.ans.gov.br/a-ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/2316-ans-amplia-cobertura-obrigatoria-para-29-doencas-geneticas-). Acessado em: 23 out. 2018
8. Dufloth R. M. et al. Carcinoma de mama hereditario em mulheres brasileiras: mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de Tissue Microarray. 2004.
9. Rebbeck T. R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Human mutation*, v. 39, n. 5, p. 593-620, 2018.
10. Kubista M. et al. BRCA1 and differentiation. *Mutat Res*. 2002;512(2-3):165-72.
11. Bishop D. T. BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 6:1 13-9.
12. Amendola L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, v. 51, n. 4, p. 325-30, 2005.
13. Hoffman, et. Al. *Ginecologia de Williams*. Artmed, 2 edição, Porto Alegre, 2014.