



Auro Del Giglio
Israel Bendit
Alfredo Barros

*Disciplinas de Hematologia e
Oncologia da Faculdade de
Medicina da Fundação ABC
e de Ginecologia da
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.*

ACONSELHAMENTO DE MULHERES COM RISCOS HEREDITÁRIOS DE CÂNCER DE MAMA: UM GUIA PARA O MASTOLOGISTA

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 138-147

UNITERMOS

Câncer de mama;
Aconselhamento genético.

RESUMO

A predisposição hereditária a tumores de mama é responsável por 5% a 10% de todos os casos dessa neoplasia. A maioria desses casos se deve às mutações em dois genes recentemente identificados denominados BRCA-1 e BRCA-2. Entretanto, apesar da baixa incidência desses tumores, o risco cumulativo dessas mulheres e de suas familiares para desenvolvimento de carcinomas de mama e de ovário é muito maior que a população geral. Por meio de um adequado aconselhamento podemos identificar mulheres com risco elevado de terem herdado essa susceptibilidade, orientá-las e, inclusive, por testes moleculares hoje disponíveis, estratificar o seu risco com muito maior precisão. Dado ao recente desenvolvimento do campo da quimioprevenção de tumores mamários, poderemos ainda, no futuro, modular esse risco farmacologicamente para benefício dessas mulheres. Discutir-se-ão, nesse trabalho, as bases da predisposição genética, do aconselhamento e as alternativas para a prevenção do câncer de mama nessas pacientes.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

Acredita-se que cerca de 5% a 10% dos tumores da mama sejam hereditários¹³. As principais síndromes familiares que compõe o espectro de susceptibilidade genética para tumores de mama incluem: a) câncer de mama; b) câncer de ovário e mama; c) Síndrome de Li-Fraumeni; d) Síndrome de Cowden; e) Síndrome Ataxia – telangiectasia^{4,20}. Apesar da incidência do câncer de mama hereditário ser relativamente pequena, o risco cumulativo de mulheres portadoras de mutações em um dos genes responsáveis por essa predisposição pode chegar até 80%⁹. Depreende-se, portanto, a enorme oportunidade

que existe para a prevenção de tumores em familiares portadores dessas alterações genéticas e de prevenção secundária nas pacientes portadoras que já tiveram diagnóstico de câncer. Devido aos recentes avanços nessa área, pacientes e familiares requisitarão, portanto, cada vez mais o conselho do mastologista. Este, por sua vez, deverá conhecer os princípios da avaliação do risco individual de uma dada paciente de albergar ou não uma alteração genética predisponente e as indicações de submetê-la ou não aos testes moleculares hoje disponíveis para detecção dessas anormalidades. Adicionalmente, a discussão da conduta oncológica em relação à paciente e de atitudes preventivas em relação

a ela e seus familiares deverão também ser incorporados à prática clínica diária do mastologista.

Nosso intuito, nessa revisão, é abordar esses temas dentro de um contexto prático à luz das novas conquistas no campo da quimioprevenção dos tumores de mama.

BASES DA SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA A TUMORES

O intrincado mecanismo do ciclo celular envolve a interação organizada de proteínas codificadas por um grande número de genes. Destacam-se entre essas proteínas ciclinas e enzimas com atividade de adicionar (fosforilases) ou retirar (fosfatases) grupamento de fosfato de outras proteínas levando assim à ativação ou inibição de suas funções.

Esse grande número de proteínas a que aludimos é necessário para que mensagens do meio extracelular sejam veiculadas para o núcleo da célula e para que, uma vez que a célula inicie o seu processo de duplicação, se constitua toda a maquinaria celular necessária para levar a cabo esse processo⁹.

Os genes que são responsáveis por estimular positivamente esse processo de duplicação celular podem, por sua vez, sofrer alterações que levam a sua hiperativação como por exemplo: a) adição (inserção) ou subtração (deleção) de material genético; b) por um aumento do seu número de cópias (amplificação); ou c) por alterações em uma única base nitrogenada (mutação). Essas alterações, ao aumentar a função desses genes, podem, portanto, acarretar uma desregulação do processo de divisão celular na direção de um aumento desordenado da proliferação celular. Quando essas alterações moleculares ocorrem em um desses genes (protoncogene) e este então, como resultado dessas alterações, assume um papel facilitador no processo de duplicação celular, dizemos que ele se converteu em um oncogene⁹.

Vários oncogenes já foram descritos e as funções de seus protoncogenes originais foram localizadas em vários processos necessários para a regulação do ciclo celular como por exemplo: a) receptores de membrana celular para fatores de crescimento exógenos (HER2/NEU/erb B2); b) receptores para hormônios esteróides (ER) ou retinóides; c) proteínas que transmitem a informação oriunda de receptores até o núcleo da célula (fatores de transcrição) que se complexam com o DNA de certos genes nas suas porções reguladoras (regiões promotoras) estimulando ou inibindo a formação de RNA mensageiro (transcrição). Várias outras etapas do ciclo celular podem ser alteradas

pela ação de oncogenes. Portanto, alterações moleculares em protoncogenes, ao transformá-los em oncogenes, levam a um ganho de função e a ativação de apenas uma das cópias de um protoncogene já é suficiente para influir positivamente no processo de divisão celular (Figura 1).

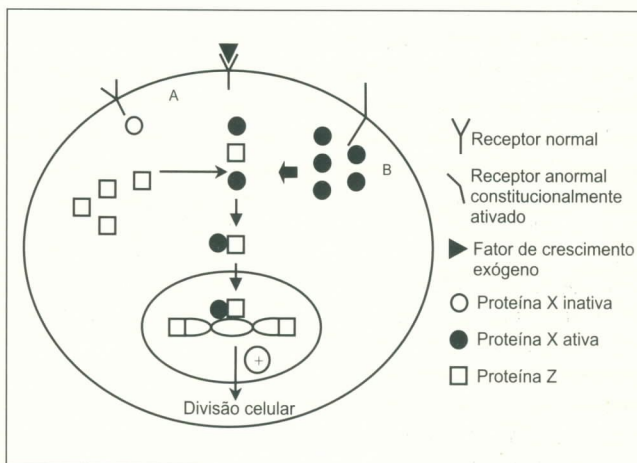


Figura 1 – Modelo hipotético da ativação de um proto-oncogene. A) Mecanismo fisiológico de ativação. Quando o receptor se liga a um fator de crescimento exógeno, a proteína X se ativa ligando a proteína Z. O complexo X-Z (fator de transcrição) é capaz de se unir no núcleo da célula à porção promotora de genes específicos, levando à estimulação de genes ligados à proliferação celular e/ou à inibição de genes impeditivos desse processo. B) Mecanismo patológico de ativação. Por uma mutação, o receptor é ativado constitucionalmente, não mais precisando da ligação do fator de crescimento para fazê-lo. O processo de ativação da proliferação passa a ser contínuo e desregulado, podendo levar à formação de uma neoplasia

Um outro grupo de genes é responsável em condições fisiológicas pela inibição do processo de divisão celular e/ou pelo preparo de defeitos do DNA. Esses genes, denominados genes supressores de tumores, para perderem a sua função devem ter as suas duas cópias existentes (uma em cada um dos dois cromossomos da célula tumoral) inativadas. Quando essa dupla inativação ocorre em um contexto esporádico (não familiar) e apenas em um tecido como, por exemplo, na mama, dizemos que tal alteração é somática e não hereditária. Entretanto, tal situação é rara e a condição mais frequente é a herança familiar da inativação de uma das cópias de um desses genes e a aquisição da outra inativação no curso da vida da paciente, nas células que darão origem ao tumor mamário. Dizemos, então, que a paciente herdou inativação de uma das cópias do gene supressor de tumores, constitucionalmente, a alberga em todos os tecidos de seu corpo e tem, portanto, a capacidade de transmiti-la a seus descendentes (alteração *germ-line*). O padrão clássico de herança, nesses casos, é dominante com penetrância variável.

Como essas alterações *germ-line* estão presentes em todos os tecidos de uma paciente, o seu rastreamento pode ser feito a partir do DNA de qualquer um de seus tecidos, utilizando, usualmente, pela facilidade de obtenção, as células mononucleares do seu sangue periférico (Figura 2).

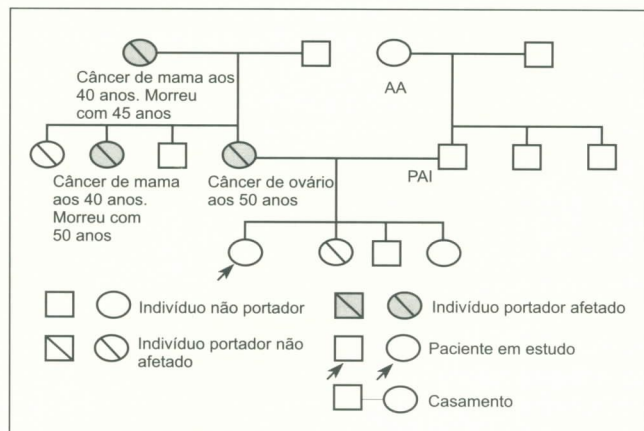


Figura 2 – Modelo hipotético de um heredograma, em que a mãe de uma paciente é portadora de uma cópia de um gene supressor inativado herdado de tumores, por sua vez, da avó. Um de seus filhos poderá herdar agora essa predisposição pela herança de uma cópia inativada desse gene. Esse gene inativado estará presente em todos os tecidos desses indivíduos. Observa-se que o que se transmite de uma geração para outra é a inativação de uma das cópias de um gene supressor de tumores que confere apenas uma predisposição ao desenvolvimento de um câncer. Não são todos os portadores de uma mutação nesses genes, entretanto, que irão desenvolver câncer. Os fatores responsáveis por determinar a penetrância dessas alterações genéticas são ainda desconhecidos

Os mecanismos moleculares capazes de levar a inativação de uma ou das duas cópias de um gene supressor de tumores são semelhantes aos anteriormente citados para a ativação dos protooncogenes como inserções, deleções ou mutações.

A predisposição genética a tumores é usualmente medida pela herança da inativação de genes supressores de tumores. No caso de tumores mamários, destacam-se os genes supressores de tumores BRCA-1 e BRCA-2 que estão relacionados à maioria dos casos de câncer de mama hereditários. A inativação do gene p53, também considerado um gene supressor de tumores, é o responsável quando transmitida hereditariamente, pela síndrome de Li-Fraumeni que pode se manifestar pela presença de tumores dos mais diversos tipos (inclusive mamários) em uma dada família e em mesmo paciente^{4,20} (Figura 3).

Cumprir lembrar, entretanto, que apesar do risco cumulativo da manifestação de um tumor em um paciente que herdou uma cópia do gene inativo ser muito maior que a população geral, a ocorrência de um tumor ao longo da vida desses pacientes não é inexorável, dependendo de muitas variáveis como fatores hormonais, ambientais e genéticos ainda desconhecidos (Figura 2).

Acredita-se que muitos desses genes supressores de tumores como BRCA-1, BRCA-2 e p53 estejam envolvidos, como mencionados anteriormente, nos processos de reparo do DNA^{9,17}. Durante a duplicação do DNA, no contexto da divisão celular, ocorrem, mesmo em situações fisiológicas, erros que são rapidamente removidos e reconstituídos pela maquinaria de reparo de

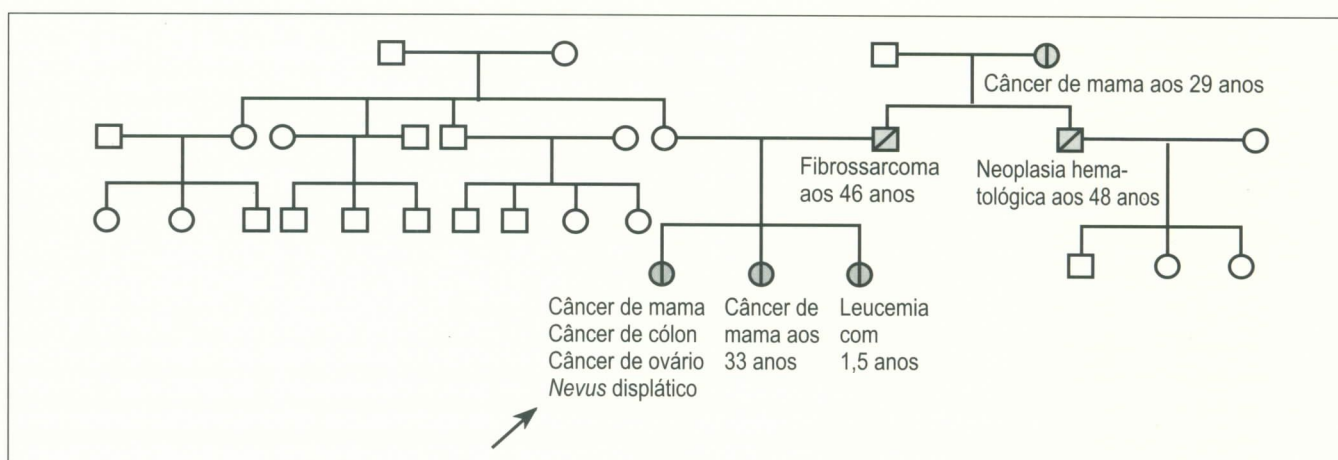


Figura 3 – Heredograma de uma paciente com síndrome de Li-Fraumeni. O seqüenciamento dos exons 5 e 9 do gene p53 demonstrou, na paciente assinalada com uma seta, uma mutação no exon 5 no nucleotídeo 437. Em consequência dessa mutação, houve substituição do triptofano (TGG para um *stop codon* (TAG) com truncamento da cadeia protéica (vide legenda da figura 2). As idades descritas são as de falecimento dos membros da família que morreram em decorrência dos seus tumores indicados

DNA da célula. O processo de reparo, por sua vez, depende de uma série de proteínas responsáveis pelo reconhecimento e pela excisão das bases nitrogenadas erradamente acrescentadas, bem como pela sua reposição por bases corretas na nova fita de DNA que se está formando. Quando um ou mais dos genes responsáveis pelo processo de reparo do DNA for defeituoso, ou seja, tiver as suas duas cópias inativas em uma dada célula, esta passa a transmitir para as suas células filhas uma série de erros em seu material genético que serão acrescentados paulatinamente ao genoma das células que dela descendam à medida que sucessivas divisões celulares forem ocorrendo. Assim, cria-se um estado de profunda instabilidade genética na progênie dessas células profícuo à instalação de alterações em outros genes ligados a processos fundamentais para a carcinogênese como proliferação celular, citoadesão, angiogênese e formação de metástases.

O gene p53, por exemplo, é responsável em situações fisiológicas pelo controle de qualidade da duplicação do DNA celular e é também cognominado de “guardião de genoma”. Quando ocorrem erros no processo de duplicação celular, o gene p53 atua como um fator transcricional ligando-se ao DNA e ativando genes que inibem a progressão do ciclo celular, permitindo dessa maneira que se processe o reparo do DNA. Entretanto, em certas situações, o p53 pode estimular o gene BAX que acarreta, por sua vez, o desencadeamento do processo de morte celular programada (apoptose).

Acredita-se, assim, que, em condições usuais, a atividade do gene p53 seria, portanto, impedir que erros na duplicação do DNA passem de uma célula à sua progênie, chegando, em condições extremas, a acarretar a sua própria apoptose⁵. Evidências recentemente acumuladas sugerem que os genes BRCA-1 e BRCA-2 também estejam envolvidos no processo de reparo do DNA^{2,17,21}.

BRCA-1 e BRCA-2

Estima-se que cerca de 30% a 70% dos casos de câncer de mama e cerca de 90% de câncer de ovário hereditário sejam devidos à mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2¹⁸.

O BRCA-1 é um gene localizado no cromossomo 17 q21 e composto de 5.500 pares de bases. Esse gene foi descrito em 1990 e clonado em 1994¹⁵.

O gene BRCA-2, localizado no cromossomo 13, foi clonado em 1995²⁸ e é constituído de cerca de 11 mil

pares de bases. As mutações podem ocorrer em toda a extensão desses genes, o que em muito dificulta e encarece o seu rastreamento.

Assim, quando se desconhece a região da ocorrência de uma mutação, faz-se necessário, portanto, o laborioso seqüenciamento completo do gene. Entretanto, alguns grupos de pacientes têm mutações freqüentemente situadas em determinadas bases nitrogenadas desses genes, como, por exemplo, mulheres israelitas de origem asquenazita^{1,24} e escandinavas¹⁰. Nessas populações específicas, devido à origem provavelmente comum da mutação em um de seus membros (membro fundador), há centenas de anos, o espectro de mutações se conservou, permitindo um rastreamento mais direcionado de mutações específicas, o que, em muito, facilita e barateia tal pesquisa. No entanto, há alguns casos, mesmo nessas populações, de mutações diferentes das do padrão esperado. Portanto, se a pesquisa inicial para essas mutações específicas for negativa, isto não nos permite eximir uma paciente completamente do risco de albergar uma outra mutação em um desses genes. Para tal, deveríamos não só pesquisar apenas as mutações mais comuns para aquela população, mas também seqüenciar, nesses casos, o gene completamente. O possível papel de diferentes mutações em um desses genes na intensidade da predisposição ao câncer (heterogeneidade genética), bem como o papel de outros fatores genéticos e ambientais como moduladores desse risco estão atualmente em intensa investigação⁹.

A detecção de mutações nesses genes, portanto, pode ser feita pelo seqüenciamento completo do gene, pela pesquisa específica de mutações mais prevalentes em uma dada população por técnicas mais simples (hibridização por sondas específicas, ASO), etc. Uma discussão mais detalhada desses métodos foge ao escopo desse artigo⁹.

O espectro de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2 cresce continuamente. Existe, entretanto, alterações de seqüência desses genes sem importância funcional (polimorfismos). A importância de uma dada mutação para produzir uma alteração da função de um gene pode ser julgada pelo conhecimento de como ele se segrega na família em relação aos casos de câncer, da pesquisa de sua ocorrência em bancos de dados específicos e, finalmente, da sua localização no gene em relação às suas porções funcionalmente mais importantes¹⁸. Testes *in vitro* para avaliar a função de genes mutados estão em desenvolvimento¹⁸.

Portanto, ao aconselharmos pacientes e seus familiares, na interpretação de um resultado de um teste molecular, devemos sempre levar em consideração todos esses aspectos.

AVALIAÇÃO DO RISCO INDIVIDUAL DE UMA PACIENTE

Existem vários trabalhos na literatura abordando a incidência de mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2, em diferentes populações de mulheres^{5,14,24}. A incidência de mutações, nesses genes, bem como o risco cumulativo para o desenvolvimento do câncer de mama e ovário, nas pacientes que albergam essas mutações, variam de acordo com a população estudada. Como discutimos anteriormente, a herança desses genes (BRCA-1 e BRCA-2) é autossômica dominante com penetrância variável.

O risco cumulativo se refere à probabilidade acumulada ao longo dos anos de vida de uma paciente de contrair um tumor. Tal risco não deve ser compreendido pela paciente como o risco a curto prazo de desenvolver um dado tumor. Tal esclarecimento contribui muito para minorar a ansiedade dessas pacientes em relação ao diagnóstico de uma mutação em seu genoma. Estima-se que o risco cumulativo de câncer de mama e de ovário em uma mulher portadora de uma mutação no gene BRCA-1 varie de 60% a 80% e de 30% a 60%, respectivamente²⁵. O risco cumulativo de uma paciente com câncer de mama e portadora de uma mutação do gene BRCA-1 desenvolver um segundo tumor de mama é de cerca de 65%. O risco é semelhante para portadores de mutações no gene BRCA-2 em relação ao câncer de mama, porém, para câncer de ovário, acredita-se que os riscos cumulativos sejam de 10% a 20%. O gene BRCA-2 também está envolvido na predisposição a câncer de mama e próstata, em homens portadores.

A importância da avaliação do risco individual de uma paciente oriunda de uma família em que se sabe existir uma dada mutação é, portanto, a estratificação do seu risco de vir a contrair câncer ao longo de sua vida (risco cumulativo) que poderá oscilar de 10% (igual ao da população geral) a 80% de acordo com ter ou não herdado o gene mutado, respectivamente (Figura 4).

Existem vários modelos para previsão do risco cumulativo para que uma dada mulher venha a contrair um tumor de mama ao longo de sua vida de acordo com dados de sua história familiar³ ou outros dados de sua história clínica⁸.

Tais modelos, entretanto, se aplicados a uma paciente oriunda de uma família em que haja portadoras de mutações nesses genes, subestimam o risco cumulativo de mulheres que porventura sejam portadoras e superestimam o de não portadoras de mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Portanto, o aconselhamento de pacientes e suas familiares com alta probabilidade de terem mutações nesses genes será mais fidedigno ao se efetuar testes moleculares para avaliar se há ou não a presença de uma mutação na família e, caso seja encontrada, para quais de seus membros ela foi transmitida. Portanto, modelos para se prever a presença de uma mutação em um desses genes em pacientes com suspeita de câncer hereditário foram desenvolvidos como ilustrado na tabela 1.

Por esses modelos podemos estimar, de acordo com a história familiar de uma paciente, qual é o seu risco de albergar ou não uma mutação em um desses genes.

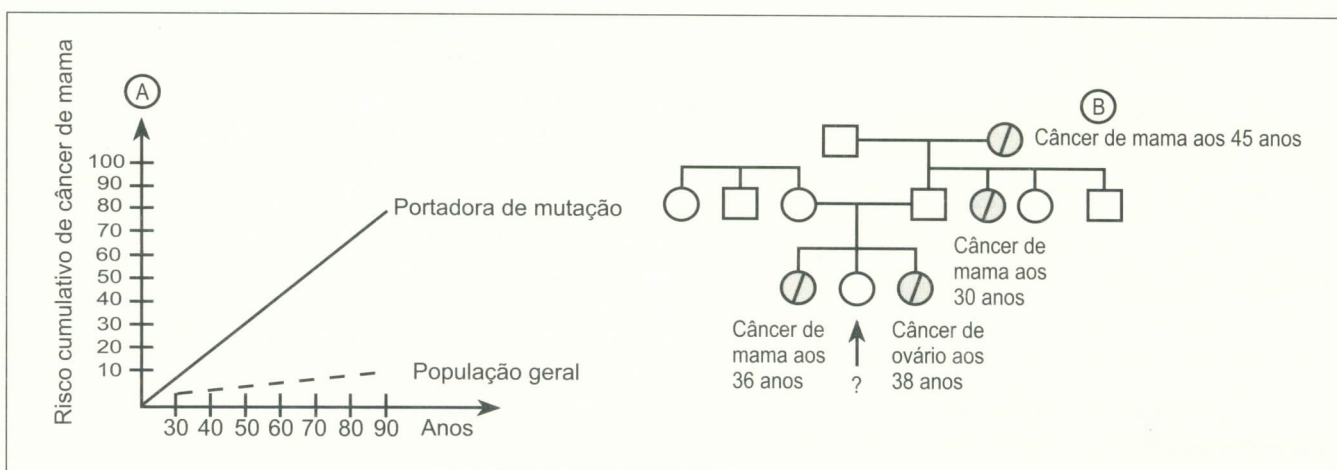


Figura 4 – Representação esquemática da avaliação do risco individual de uma paciente oriunda de família em que há uma hipotética mutação no gene BRCA-1. A paciente em questão (indicada por uma seta do heredograma do painel B) terá um risco cumulativo que poderá ser oriundo do painel A para portadoras da mutação ou da população geral. Nesses casos, o teste molecular visando saber se essa paciente tem ou não a mutação do gene BRCA-1 (presente em sua família) permitirá estratificar o risco da paciente entre esses dois extremos (vide legenda da figura 2)

Tabela 1: Probabilidade de detecção de mutações no gene BRCA-1, baseado em Couch et al.⁵

Famílias com câncer de mama apenas		
Idade média ao diagnóstico	Probabilidade (%) Etnia não asquenazita	Probabilidade (%) Etnia asquenazita
< 35	17,4	47,9
35-39	11,7	36,7
40-44	7,7	26,8
45-49	5	18,7
50-54	3,2	12,7
55-59	2,1	8,4
> 59	1,3	5,5

Famílias com câncer de ovário e mama		
Idade média ao diagnóstico	Probabilidade (%) Etnia não asquenazita	Probabilidade (%) Etnia asquenazita
< 35	55	84,2
35-39	43,5	77,1
40-44	32,7	67,9
45-49	23,4	57,2
50-54	16,2	45,7
55-59	10,8	34,7
> 59	7,1	25,1

Fatores de risco comuns a esses modelos para prever a chance de se encontrar uma mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 são a presença na história familiar de um ou mais desses dados: a) presença de múltiplos casos de câncer de mama diagnosticados em mulheres jovens (menos que 45 anos); b) casos de câncer de ovário na família; c) câncer de mama e ovário na mesma paciente; d) câncer de mama bilateral; e) descendência asquenazita; f) homem com câncer de mama (BRCA-2).

Cumprir afirmar, entretanto, que em raros casos em que a história familiar não possa ser obtida (pacientes adotados) ou estejamos diante de famílias muito pequenas em que não haja claramente um padrão hereditário suspeito, poderemos não encontrar os fatores de risco supramencionados, mesmo em pacientes portadores de mutações nesses genes.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda que se proceda a testes moleculares para

a detecção dessas mutações quando a chance de sua ocorrência, estudada a partir da história familiar e do encontro dos fatores de risco acima descritos, exceda a 10%⁸.

PRINCÍPIOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Diante de uma paciente ou familiares com suspeita de câncer de mama hereditário o primeiro passo é se obter uma história familiar detalhada. Recomenda-se que seja feita uma história envolvendo todos os parentes pelo menos até três gerações.

É importante que se inquirir, sobre cada um desses parentes, se há ou não um ou mais diagnósticos de câncer e, em caso afirmativo, a(s) idade(s) na época do diagnóstico, tipo(s) histológico(s), se houve ou não bilateralidade do(s) tumor(es), idade(s) e causas do óbito. O conhecimento da etnia dos parentes também é importante (exemplo, asquenazitas, etc.).

É fundamental que, se possível, haja documentação por prontuários ou laudos anátomo-patológicos dos diagnósticos de câncer dos familiares, pois muitas vezes, o tumor em um órgão é, na verdade, uma metástase de um outro tumor primário que o parente desconhece. Frequentemente, também, dado ao estigma que o diagnóstico de câncer carrega, especialmente no caso das pessoas mais idosas, há um desconhecimento pelos familiares do exato número de casos de câncer na família.

Após a obtenção desses dados, constitui-se um heredograma cuja análise poderá já ser elucidativa de um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor, ou seja, autossômico dominante com penetrância variável (Figura 3). Outras vezes, esse padrão pode não emergir claramente e isso pode se dever, por exemplo, à agregação familiar de casos de câncer de mama sem um padrão familiar específico devido à alta incidência dessa neoplasia na população geral ou a herança de um outro tipo de gene. Nessas situações de dúvida pode-se considerar referir a paciente para um serviço especializado de aconselhamento.

Quando, pela análise do heredograma, chegamos à conclusão de que existe uma alta probabilidade de estarmos diante de um padrão de predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores, podemos estimar a chance de um membro da família ter ou não uma mutação. Quando essa chance for superior a 10%, pode-se considerar a indicação de um teste molecular para a detecção dessa mutação para ajudar a estratificar o risco individual do paciente (Figura 4).

Recomenda-se que o teste seja sempre feito antes em um parente afetado (com tumor). Assim procedemos, pois só podemos garantir que o paciente em questão não tenha herdado uma dada mutação a partir da inequívoca identificação da mesma em um ou mais parente(s) afetado(s) e caso não a encontremos nele (paciente).

Há várias limitações desses testes moleculares como, por exemplo: a) existem mutações que não são detectáveis pelos métodos em uso, b) existem mutações cujo impacto funcional no gene alterado é desconhecido, c) um resultado negativo só será informativo, como vimos, se uma dada mutação tiver sido identificada na família, d) um resultado positivo indica predisposição e não certeza para o desenvolvimento de um tumor¹⁶.

Além da estimação do risco cumulativo individual, a indicação de um teste molecular ainda depende de uma discussão prévia extensa com a paciente acerca das limitações e possíveis desvantagens dessa atitude. Por exemplo, algumas pacientes não têm estabilidade emocional para receber o resultado de um desses testes pois temem saber da possibilidade de terem um alto risco cumulativo de câncer. Outros problemas que podem surgir, nesse contexto, por exemplo, são: a) devemos ou não informar aos outros parentes de sua possível maior susceptibilidade ao câncer?; b) haverá maior risco de discriminação para obtenção no futuro de seguros de saúde e de vida?; c) quais outros tipos de possíveis discriminações que portadores de mutações poderão sofrer?; d) o alto custo dos testes.

Dentro do contexto do aconselhamento, a paciente deve ainda ser esclarecida quanto às possíveis alternativas factíveis para seu seguimento, como detecção precoce, quimioprevenção, etc. Temos, portanto, que ouvir e esclarecer todas as dúvidas e preocupações que a paciente e seus familiares manifestarem em relação à predisposição familiar, natureza dos testes moleculares e como os resultados desses testes podem ou não afetar as suas vidas.

Deduzimos do exposto que o aconselhamento genético é um procedimento amplo, complexo e multifacetado no qual o conhecimento genético e clínico, além da habilidade interpessoal e a sensibilidade do médico, devem ser empregados harmonicamente. Observamos que a indicação de testes moleculares, nesse contexto, é subsidiária e não a principal meta do aconselhamento. Tais testes não se prestam, como vimos, ao rastreamento populacional de uma predisposição, mas sim para a estratificação prognóstica individual do risco cumulativo de uma paciente em situações muito específicas. A indicação e a interpretação desses testes, assim como esse processo complexo de aconselhamento são, portanto, uma prerrogativa do médico que assiste a paciente e interage com seus familiares.

ALTERNATIVAS PARA PACIENTES COM RISCO PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

As opções para mulheres portadoras de alterações genéticas predisponentes a câncer de mama podem ser divididas em três grandes grupos: a) cirurgia profilática, b) quimioprevenção e c) seguimento intensivo.

Apesar dessas opções não serem excludentes, não é óbvio ainda, pela análise dos dados existentes na literatura, qual seria a melhor conduta diante dessas mulheres. Assim, o médico e a paciente deverão discutir detalhadamente essas opções e optar consensualmente por uma conduta que poderá, inclusive, combinar elementos pertinentes às três grandes vertentes acima descritas.

Abordaremos, a seguir, as diversas opções disponíveis para o seguimento dessas mulheres.

Cirurgia profilática

Devido ao risco dessas mulheres de contraírem principalmente cânceres de ovário e mama, essa discussão será focada sobre mastectomia e ooforectomia profiláticas.

Estima-se que a eficácia da mastectomia profilática bilateral para a prevenção do câncer de mama seja da ordem de 90%^{11,27}. Apesar de intuitivamente atribuirmos a esse procedimento uma eficácia absoluta, nenhum tipo de mastectomia consegue eliminar completamente todo o tecido mamário existente.

Atualmente resultados estéticos muito aceitáveis são obtidos com a mastectomia bilateral subcutânea associada a técnicas de reconstrução. Entretanto, apesar da preservação estética, a perda da sensibilidade mamilar, presente em todos os casos parece ser a seqüela mais significativa dessa cirurgia.

Em relação à ooforectomia, acredita-se que sua eficácia para prevenção do câncer de ovário seja da ordem de 50%, pois esse procedimento não elimina a possibilidade da carcinomatose peritoneal que pode ocorrer mesmo na ausência de ambos os ovários^{23,27}. Esse procedimento pode hoje ser realizado por via laparoscópica com mínima morbidade e, se feito após a constituição da prole da mulher e seguido de reposição estroprogestativa exógena, parece se constituir em uma conduta profilática eficaz e aceitável.

Vale, neste contexto, aclarar alguns quesitos referentes à prática da profilaxia cirúrgica: a) a cirurgia é um procedimento irreversível; b) não há dados referentes

à eficácia profilática da cirurgia em mulheres sabidamente portadoras de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Os dados existentes referem-se a mulheres cujo risco cumulativo tumoral foi calculado com base apenas em parâmetros epidemiológicos. Portanto, os dados da eficácia de cirurgias profiláticas nessas mulheres são extrapolações, e c) avanços recentes no campo de quimioprevenção podem mudar o perfil de risco dessas mulheres nos próximos anos. Portanto, a decisão acerca de procedimentos cirúrgicos profiláticos deveria ser tomada com parcimônia dado às possíveis conquistas científicas esperadas nesse campo em um futuro próximo.

Scrag et al.²² construíram um modelo baseado em análise decisional em que se computaram as estimativas presentes na literatura do risco dessas mulheres adquirirem tumores de ovário e de mama ao longo de suas vidas e deles faleceram, bem como a suposta eficácia da ooforectomia e mastectomia profiláticas. Esses autores chegaram a conclusão de que para uma mulher de 30 anos portadora de uma mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 pode-se esperar um ganho de 2,9 a 5,3 anos na expectativa de vida para a mastectomia e de 0,3 a 1,7 anos para a ooforectomia profilática.

Deduz-se que a utilização de cirurgia profilática deve ser muito judiciosa e, preferivelmente, tomada apenas após extensa discussão de suas limitações diante da enorme evolução esperada de medidas quimiopreventivas.

Quimioprevenção

Dados referentes a importante redução do risco de câncer de mama contralateral em mulheres portadoras de câncer de mama submetidas a 5 anos de tratamento com tamoxifeno estimularam esforços no sentido de se estudar esse efeito em mulheres normais com risco de câncer de mama. O grupo cooperativo americano NSABP reportou preliminares de um estudo recentemente concluído com 13.388 mulheres jovens com risco aumentado para câncer de mama em idade superior a 60 anos, ou história pregressa de carcinoma *in situ*⁷.

Estas mulheres foram aleatorizadas para receberem tamoxifeno *versus* placebo.

Após 3,6 anos de seguimento médio houve 154 casos de carcinoma de mama invasivo no grupo-controle e 85 no grupo tratado com tamoxifeno. Houve, portanto, uma redução significativa de 45% no risco de câncer de mama nessas mulheres. Houve também uma redução significativa do número de casos de câncer de mama não invasivo no grupo tratado com tamoxifeno (59 *versus* 31 casos). Entretanto, observou-se um número maior de eventos tromboembólicos e câncer de endométrio em mulheres

tratadas com tamoxifeno, especialmente nas de idade superior a 50 anos²⁶.

Resultados igualmente encorajadores foram obtidos em um outro estudo aleatorizado conduzido em mulheres menopausadas submetidas a tratamento com um outro modulador seletivo de receptor estrogênico denominado raloxifeno *versus* placebo⁶. Esse estudo teve como finalidade principal a avaliação da eficácia do raloxifeno para prevenção de fraturas devidas à osteoporose. Curiosamente, observou-se que, após 28,9 meses de seguimento médio, houve uma redução de cerca de 50% na incidência de cânceres de mama no grupo submetido a tratamento com raloxifeno quando comparado com o grupo-controle (11 *versus* 21 casos, respectivamente). Neste estudo, entretanto, o risco de câncer endometrial parece ter sido reduzido no grupo tratado com raloxifeno⁶, ao contrário do corrido no estudo com tamoxifeno.

Muitas perguntas surgem nesse novo contexto: a) será que após um seguimento maior haverá uma diminuição do efeito quimioprolático desses antagonistas estrogênicos? b) será que essas medicações não estão prevenindo, mas apenas tratando tumores de mama subclínicos? c) quais os efeitos dessas novas medicações a longo prazo sobre as funções cognitivas, risco cardiovascular e de fraturas nessas mulheres?

Estas e outras perguntas deverão ser resolvidas pela extensão do seguimento desses estudos e por novos estudos a serem implementados nessa área.

Cumprasseverar que, de maneira semelhante ao caso da cirurgia profilática, não existem dados de quimioprevenção especificamente para mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2. Portanto, até que os dados mais definitivos existam no campo da quimioprevenção, em geral, e em particular para mulheres portadoras de mutações conhecidas e de alto risco para câncer de mama hereditário, o médico deverá discutir com a paciente possíveis vantagens, limitações e riscos da quimioprevenção.

Preferivelmente deveríamos, mesmo em nosso meio, poder incluir essas pacientes em estudos colaborativos para contribuirmos também para a resolução dessas questões clínicas tão relevantes. Além dos bloqueadores estrogênicos, outras substâncias têm sido estudadas para quimioprevenção de tumores de mama como os retinóides¹².

Seguimento intensivo

Apesar dessa modalidade profilática também não ter sua eficácia comprovada no contexto de mulheres que

albergam mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, recomenda-se que essas mulheres sejam submetidas a exame clínico semestral a partir dos 25 anos e mamografias semestrais a partir de 35 anos de idade.

O seguimento para detecção precoce do carcinoma de ovário nessas mulheres, entretanto, é dificultado pela inexistência de métodos eficazes para prevenção de tumores ovarianos. A eficácia de ultra-sonografia e da mensuração de CA-125 seriados para prevenção do câncer de ovário não são considerados como modalidades preventivas eficazes por todos os pesquisadores nessa área.

Tais recomendações para seguimento intensivo se aplicam não só a mulheres sabidamente portadoras de mutações, mas também àquelas oriundas de famílias em que se suspeita existir transmissão hereditária da susceptibilidade para desenvolvimento de câncer

mesmo sem a confirmação de mutações por métodos moleculares.

É fundamental que se compreenda que, apesar de que a maioria dos casos de câncer de mama hereditário se devam a mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2, algumas mutações podem não ser detectadas atualmente em uso (falso-negativos) e que existem também outros genes diferentes (alguns ainda desconhecidos) que podem transmitir susceptibilidade hereditária a câncer de mama. Parece-nos prudente, portanto, aderir às supramencionadas recomendações para seguimento escrupuloso e intensivo em todos os casos de mulheres que não optaram por mastectomia e que sejam portadoras de mutações nesses genes ou tenham um alto risco de terem predisposição hereditária para desenvolverem tumores de mama. Cremos também que recomendações para seguimento intensivo sejam válidas para mulheres envolvidas em programas de quimioprevenção.

.....

KEYWORDS

ABSTRACT

Breast cancer;
Genetic counselling.

COUNSELLING FOR WOMEN WITH HEREDITARY RISKS OF BREAST
CANCER: A GUIDE FOR BREAST SURGEONS

The hereditary predisposition to breast tumors is responsible for 5% to 10% of all cases of this neoplasia. Most of these cases is due recently to the mutations in two genes denominated BRCA-1 and BRCA-2. However, in spite of the low incidence of these tumors, cumulative risk of these women and their relatives for developing breast carcinomas and ovary malign neoplasia it is higher than the general population. Through an appropriate counselling we can identify women with high risk of inheriting this susceptibility, and give them further orientation. By molecular tests available, today it's possibly, to stratify their risk more precisely. Recent development of chemoprevention of mammary tumors will in the future modulate this risk pharmacologically for those women's benefit. This present study discuss the basis of the genetic predisposition, counselling and the alternatives for the prevention of breast cancer in these patients.

.....

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BELLER U, HALLER D, CATANE R, KAUFMAN B, HORNREICH G, LEVY EL. High frequency of BRCA-1 and BRCA-2 germ-line mutations in Ashkenazi Jewish ovarian cancer, patients regardless of family history. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 123-6.

2. BRUGAROLAS J, JACKS T. Double indemnity: p53, BRCA and cancer. p53 mutation partially rescues developmental arrest in BRCA-1 and BRCA-2 null mice, suggesting a role for familial

breast cancer genes in DNA damage repair. *Nat Med* 1997; 3: 721-2.

3. CLAUSEB, RISCH N, THOMPSON D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.

4. CORNELISSE CJ, CORNELIS RS, DEVILEE P. Genes responsible for familial breast cancer. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 7, 684-93.

5. COUCH FJ, DESHANO ML, BLACKWOOD A et al. BRCA-1 mutations in women attending clinics

- that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1409-15
6. CUMMINGS SR, NORTON L, ECKERT S et al. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Two-year findings from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (more) trial IN ASCO: Proc Ann Meet. 1998; Abst. 3.
 7. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
 8. GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for the white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
 9. HABER AD, FEARON ER. The promise of cancer genetics. *Lancet* 1998; 351: 1-8.
 10. HAKANSSON S, JOHANSSON O, JOHANSSON U et al. A moderate frequency of BRCA-1 and BRCA-2 germ-line mutations in Scandinavian familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1068-78.
 11. HARTMANN L, JENKINS R, SCHAID D, YANG P. Prophylactic mastectomy (PM): Preliminary retrospective cohort analysis. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1987; 38: A1123.
 12. HONG WK. Molecular target for chemoprevention. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth Ann Meet. 1998; 4-7.
 13. HOSKINS KF, STOPFER JE, CALZONE KA et al. Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273: 577-85.
 14. KRAINER M, ARRIETA SS, FITZGERALD MG et al. Differential contributions of BRCA-1 and BRCA-2 to early-onset breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1416-21.
 15. MIKI Y, SWENSER J, SHATTUCK-EIDENS D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility BRCA-1. *Science* 1994; 266: 66-71.
 16. OFFIT K. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 145: 1730-6.
 17. OFFIT K. Cancer as a genetic disorder. In: Clinical cancer genetics risk counselling management. New York: Wiley-Liss. 1998; 39-65.
 18. OFFIT K. The common hereditary cancers. In: Clinical cancer genetics risk counseling management. New York: Wiley-Liss. 1998; 66-110.
 19. OFFIT K. Quantitative methods. In: Cancer risk assessment in clinical cancer genetics risk counselling e management. New York: Wiley-Liss. 1998; 212-39.
 20. ORMISTON W. Hereditary breast cancer. *Eur J Cancer Care* 1996; 5: 13-20.
 21. PATEL RK, TRIVEDI AH, ARORA DC, BHATAVDEKAR JM, PATEL DD. DNA repair proficiency in breast cancer patients and their first-degree relatives. *Int J Cancer* 1997; 73: 20-4.
 22. SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis – effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA-1 or BRCA-2 mutations. *N Engl Med* 1997; 336: 1465-71.
 23. STRUEWING JP, WASTSON DF, PONDER BA, LYNNCH HT, TUCKER MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17: 33-5.
 24. STRUEWING JP, HARTGE P, WACHOLDER S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA-1 and BRCA-2 among Ashkenazi Jewish. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
 25. WEBER BL. Update on breast cancer susceptibility genes. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth Ann Meet. 1998; 242-8.
 26. WICKEERHAM DL, COSTANTINO JC, FISCHER B et al. The initial results from NSAB protocol P-1: a clinical trial to determine the worth of tamoxifen for preventing breast cancer in women at increased risk. In: ASCO: Proc Ann Meet. 1998; Abst. 3A.
 27. WOOD WC. The role of prophylactic. In: ASCO educational book. Los Angeles: Thirty-Fourth. Ann Meet. 1998; 249-51.
 28. WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J. Identification os the breast cancer susceptibility gene BRCA-2. *Nature* 1995; 378: 789-92.

Endereço para correspondência:

Auro del Giglio

Rua Martinico Prado, 26, conj. 163

01224-010 – São Paulo, SP

E-mail: sandrabr@netpoint.com.br