



VII Congresso de Pesquisa e Extensão da
FSG
V Salão de Extensão

<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao>

ISSN 2318-8014



PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA E SUA RELAÇÃO COM OS GENES BRCA 1 E BRCA 2

Caren Mognon, Dianete Miranda Portella, Luiza Balbinot, Rayane dos Santos

Informações de Submissão

*Autor correspondente (Orientador)
Janaína S.M. de Souza, endereço: Rua Os
Dezoito do Forte, 2366 - Caxias do Sul - RS -
CEP: 95020-472

Palavras-chave:

Câncer de mama, Pré disposição genética,
prevenção.

Resumo

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 próstata. Existem fortes evidências sugerindo uma morfologia específica para tumores em portadoras de mutações nos genes BRCA. O câncer de mama hereditário possui algumas diferenças biológicas interessantes quando comparado ao câncer esporádico. Em portadoras de mutações em BRCA1, uma grande proporção dos tumores é de alto grau histológico, tendem a ser aneuplóides, a apresentar altas taxas de células na fase S e em mitose e infiltrado linfocitário. Este último achado é frequente no carcinoma medular, cuja frequência está aumentada nos carcinomas de origem hereditária. A importância do conhecimento sobre a pré disposição genética e fatores de risco poderão proporcionar ao paciente a oportunidade de maior cuidado e prevenção.

1 INTRODUÇÃO

A carcinogênese resulta de múltiplas etapas e pode envolver dezenas, até centenas, de genes, por meio de mutações gênicas, quebras e perdas cromossômicas, ampliações gênicas, instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos, sendo os principais grupos de genes envolvidos nesse processo: proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados ao reparo do DNA.

O Ministério da Saúde (MS) define como fatores de risco, bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama, aqueles que se encontram relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, antes dos 11 anos, nuliparidade, primeira gestação acima de 30 anos, uso de contraceptivos orais, menopausa tardia e utilização de reposição hormonal) estão bem estabelecidos (INCA, 2007). Em sinergismo com os fatores hormonais, estudos observacionais indicam que o comportamento humano relacionado ao estilo de vida, o que inclui modificações na dieta e na atividade física, podem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama em todo o mundo (TIEZZI, 2009; PAIVA et al., 2002).

No entanto, a idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, e posteriormente o mesmo se dá de forma mais lenta. (INCA, 2007).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Câncer Hereditário x Câncer Esporádico

A análise do histórico familiar revela, frequentemente, a existência de vários outros casos da doença com características peculiares. Entre essas características podemos citar a existência de: parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e, casos de câncer de mama em homens. Mulheres com história de menarca precoce, primeiro filho em idade avançada, obesidade na pós menopausa, câncer de ovário, densidade mamária elevada, doença mamária benigna, exposição ao tabaco, a radiações ionizantes e pesticidas/organoclorados apresentam aumento no risco de desenvolver câncer de mama. Além disso, mulheres que tiveram câncer em uma das mamas apresentam um elevado risco de desenvolver a doença na mama. A ocorrência de pelo menos uma dessas características, num mesmo grupamento familiar, sugere a existência de um componente genético hereditário que predispõe à doença.

A identificação dos genes envolvidos no câncer proporciona uma melhor compreensão acerca da doença, bem como contribui para novas formas de diagnosticá-lo mais precocemente, facilitando assim o seu tratamento.

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 próstata. Existem fortes evidências sugerindo uma morfologia específica para tumores em portadoras de mutações nos genes BRCA. O câncer de mama hereditário possui algumas diferenças biológicas interessantes quando comparado ao câncer esporádico. Em portadoras de mutações em BRCA1, uma grande proporção dos tumores é de alto grau histológico, tendem a ser aneuplóides, a apresentar altas taxas de células na fase S e em mitose e infiltrado linfocitário. Este último achado é frequente no carcinoma medular, cuja frequência está aumentada nos carcinomas de origem hereditária. (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

O câncer de mama considerado esporádico, ou seja, sem associação com o fator hereditário, representa mais de 90% dos casos de câncer de mama em todo mundo (TIEZZI, 2009). Já o câncer familiar ou hereditário caracteriza-se pelo aparecimento de casos na família em membros de primeiro e/ou segundo graus sem o padrão de comportamento da transmissão autossômica dominante de linhagem germinativa – comportamento mendeliano – que é a definição do câncer hereditário. Aproximadamente 5-10% dos casos de câncer de mama estão associados à predisposição hereditária. Entre 25-40% destes casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 ou de BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver câncer de mama e um grau inferior ao câncer de ovário (HOLSTEGE et al., 2010; HAMILTON, 2009).

Estudos epidemiológicos sugerem que carcinógenos ambientais podem contribuir para esse aumento da incidência desta neoplasia e que diferenças genéticas no metabolismo de carcinógenos podem também estar associadas a variações individuais na susceptibilidade ao câncer de mama (MARTINS et al., 2008).

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres. Aproximadamente 49.000 novos casos de câncer de mama feminino são diagnosticados anualmente, com cerca de 10.000 óbitos. Os fatores de risco para o carcinoma de mama compreendem fatores internos - de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal - e fatores externos - fatores ambientais,

constituídos pelos agentes físico, químico e biológico capazes de causar danos ao genoma, sejam eles relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma.²

O carcinoma de mama tem etiologia complexa onde a susceptibilidade é influenciada por fatores ambientais e genéticos (ELLSWORTH et al., 2010). É o tipo de câncer mais frequente e a segunda causa de morte entre as mulheres no mundo (JEMAL et al., 2010). Nos EUA mais de 40.000 mulheres morreram de câncer de mama nos últimos 5 anos e o custo de tratamento para este câncer em particular foi de aproximadamente 8 bilhões de dólares (ELLSWORTH et al., 2010; NCI, 2007). A estimativa para o ano de 2008 no Brasil, válida também para o ano de 2009, refere-se à ocorrência de 466.730 novos casos de câncer e o mais incidente entre as mulheres, o câncer de mama, com estimativa de 49.400 novos casos (50,71/100.000 mulheres), sendo estimado mais de 10.000 mortes (MATOS et al., 2010; INCA, 2007).

Uma problemática é calcular o risco entre as mulheres que apresentam alguma susceptibilidade epidemiológica, segundo o conhecimento vigente, os valores de risco pessoais e globais são resultantes da associação entre os fatores de proteção e suscetibilidade (OFFIT et al., 1998). Posteriormente, na tentativa de se quantificar de forma mais clara esses riscos, foram criados modelos que servem na prática para determinar ações que ofereçam benefícios na prevenção primária ou secundária. Dentre esses modelos temos o modelo de Ford, baseado em características da história pessoal e familiar com intuito de identificar a presença de alguma mutação genética na linhagem germinativa nos genes BRCA (FORD et al., 1994). Assim, ao câncer de mama caracteriza-se pela variabilidade, pela propensão no desenvolvimento de metástases e pela resposta ao tratamento, que pode ser considerada sucesso quando feito por critérios individuais. Neste sentido, a medicina personalizada fornece o cuidado e tratamento baseado em fatores de risco fixos e modificáveis originais de cada paciente, de acordo com as características patológicas e moleculares que originaram a neoplasia (ELLSWORTH et al., 2010)

Sabe-se que o estrogênio tem um importante papel no câncer de mama ao induzir o crescimento das células do tecido mamário, o que aumenta o potencial de alterações genéticas e, conseqüentemente, o desenvolvimento do câncer. Por isso, qualquer fator que

leve a um aumento no estrogênio poderá levar também a um aumento no risco de adoecer por câncer de mama.

O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, BRCA1, foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, a partir de análises de ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama, sendo caracterizado quatro anos mais tarde, em 1994. No ano seguinte, BRCA2, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi mapeado no braço curto do cromossomo 138 e posteriormente caracterizado.

Os genes BRCA são estruturalmente complexos e encontram-se organizados ao longo de segmentos gnômicos com aproximadamente 100kb. BRCA1 se localiza no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 exons, dos quais 22 codificam uma proteína com 1863 aminoácidos. O gene BRCA2 se localiza no braço longo do cromossomo 13q12 e sua estrutura é ainda mais complexa, sendo composto por 27 exons, dos quais 26 são codificantes. A proteína BRCA2 apresenta 3418 aminoácidos.

Os genes BRCA foram classificados como genes supressores de tumor devido à perda frequente de heterozigossidade nos tumores desenvolvidos por indivíduos portadores de mutações nesses genes.

As prevalências estimadas para portadores de mutações em BRCA1/2 são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário.¹⁵ Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 20% do Revista Brasileira de Cancerologia 2005;

Os testes para detecção de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 podem ser importantes na predição do alto risco para câncer de mama em duas circunstâncias principais. Na primeira em famílias com conhecida mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 os testes genéticos podem separar mulheres que são portadoras de uma mutação familiar (com risco aumentado para desenvolvimento de câncer de mama durante a vida de 60% a 85% das que não o são. As mulheres com o teste negativo têm o mesmo risco de uma mulher sem história familiar para câncer mamário (ARMSTRONG et al., 2000). E, na segunda, em famílias que têm fatores de risco para portar mutações no BRCA e não o sabem, testes genéticos podem identificar tais mutações (HAMILTON, 2009). Estima-se que 30% a 70% dos casos de câncer de mama e cerca de 90% de câncer de ovário hereditário sejam

devidos às mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 (HAMILTON et al., 2008). É também importante o fato de que o câncer de mama hereditário ocorre em uma idade mais jovem que os cânceres esporádicos. Enquanto as mulheres de uma maneira geral, têm apenas 2% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos, no entanto, uma mulher com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 tem de 33% a 50% de chance de desenvolvê-lo (SCHWARTZ et al., 2008; STRUEWING et al., 1997).

O uso de informações genéticas apresenta desafios para determinar o diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer de mama. O potencial da medicina genômica em caracterizar testes genéticos para detecção de mutações, bem como definir uma medicina personalizada, são conquistas que promoverão impacto na qualidade de vida de pacientes portadores de neoplasias, sobretudo no câncer de mama.

A farmacogenômica no câncer de mama avalia o efeito de resposta ou de resistência ao tratamento. A variabilidade genética é comumente mensurada em nível de DNA sob forma de alterações cromossômicas ou de variações na sequência do DNA (polimorfismos genéticos). Inversamente mudanças somáticas nestes tumores podem influenciar nas taxas de apoptose, de proliferação e reparo, os quais podem ter efeitos diretos na resposta na resposta ao tratamento e sobrevida (ELLSWORTH et al., 2010). O desenvolvimento de medicamentos ‘personalizados’ em função das características genéticas permite que a eficácia seja maximizada e a toxicidade minimizada, é um dos objetivos das indústrias farmacêuticas, que vem incorporando novos conceitos na identificação de novos alvos terapêuticos (ELLSWORTH et al., 2010; PUSZTAI et al., 2005).

Estratégias de prevenção primária, secundária e terciária têm sido utilizadas com o objetivo de prevenir. A principal distinção entre prevenção primária, secundária e terciária repousa no período de progressão da doença sobre o qual se deseja intervir: antes da instalação do processo patológico (prevenção primária), depois que a doença se iniciou e ainda não há sintomas (prevenção secundária) ou quando já há sintomas (prevenção terciária).

Com relação as medidas de detecção precoce, segundo o National Cancer Institute (2006), recomenda-se: autoexame das mamas mensalmente a partir dos 18 aos 21 anos, exame clínico das mamas, sendo ele anual ou semestral a partir dos 25 aos 35 anos e a

mamografia anual a partir dos 25 aos 35 anos. Outros exames mais sofisticados, tais como a ressonância magnética nuclear, ultrassom e a mamografia digital se mostram mais sensíveis, porém requerem um custo mais elevado.

3 METODOLOGIA

O trabalho será desenvolvido através do método bibliográfico descritivo em forma de pesquisa de campo, tendo o propósito de verificar através de livros, artigos de revistas, jornais, e sites.

Segundo Barros e Lehfeld (2000), a pesquisa descritiva é aquela na qual não há interferências do pesquisador.

Já para Lakatos e Marconi (1982), este tipo de pesquisa inclui a pesquisa de campo, que é utilizada para conseguir informações ou acontecimentos acerca de uma questão para a qual se procura uma hipótese ou descobrir novos fenômenos.

Cervo e Bervian (1996) salientam que a pesquisa bibliográfica procura explicar o problema a partir de referências teóricas publicadas em documentos; realizada com pesquisa descritiva, onde são analisados e correlacionados fatos através do estudo exploratório, com o objetivo de familiarizar fenômenos ou obter nova percepção do mesmo e descobrir novas ideias.

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com os dados existentes observa-se que há pouco que se possa fazer para evitar a exposição à maioria destes fatores. Entretanto, não fumar, manter o peso adequado após a menopausa e evitar a exposição à radiação iônica e aos pesticidas/organoclorados estão

entre as poucas medidas práticas de prevenção primária que a mulher pode adotar para reduzir o risco de desenvolver câncer de mama.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle de câncer de mama deve priorizar a prevenção e a detecção precoce. Alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, como sexo feminino, avanço da idade, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia, história de câncer de ovário ou de mama ou história de doença mamária benigna, alta densidade mamária, história familiar de câncer de mama e principalmente mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2, não podem ser modificados.

Devemos ressaltar que existem estratégias para se evitar a mortalidade decorrente dos carcinomas mamários, uma delas e a medida sócio-educativa, estimulando o diagnóstico precoce e o rastreamento, já é descrito na literatura que testes clínicos comprovam que ocorrem uma diminuição de 25% da mortalidade por câncer de mama durante exames mamográficos de rotina (THULER, 2003). A promessa da farmacogenética é permitir fármacos eficazes e seguros visando melhorar a resposta ao tratamento, sobretudo em pacientes com câncer de mama.

Os conhecimentos adquiridos a partir dos estudos dos genes BRCA tiveram um considerável impacto no manejo de famílias de alto risco para câncer de mama e ovário. A hereditariedade exerce um papel fundamental na etiologia do câncer. O aconselhamento genético é fundamental nesses casos, proporcionando medidas adequadas a fim de reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

6 REFERÊNCIAS

BARROS, A. J. S.; LEHFELD, N. A. S. Fundamentos de metodologia científica: um guia para iniciação científica. 2. ed. São Paulo: Makron, 2000.

CERVO, Amado Luiz; BERVIAN, Pedro Alcino. Metodologia Científica. 4. Ed. São Paulo : Makron Books, 1996.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. A. Fundamentos da metodologia científica. 3. ed. São Paulo: Atlas 2003.

Instituto Nacional de Câncer Rio de Janeiro: INCA; c1996-2005 [citado em 1 ago 2005]. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br

GENÉTICA DO CÂNCER HEREDITÁRIO, Élida Livia Rafael Dantas¹, Fernando Henrique de Lima Sá¹, Sionara Melo de Figueiredo de Carvalho², Anderson Pontes Arruda³, Evelane Marques Ribeiro³, Erlane Marques Ribeiro⁴. Revista Brasileira de Cancerologia 2009; 55(3): 263-269

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA FEMININO: Médico epidemiologista do Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde. Luiz Claudio Thuler¹ Revista Brasileira de Cancerologia, 2003, 49(4): 227-238

A CONTRIBUIÇÃO DOS GENES BRCA NA PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA: Luis Cláudio Belo Amendola,¹ Roberto Vieira². Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51(4): 325-330

OS GENS BRCA1 E BRCA2 E SUAS RELAÇÕES GENÉTICAS NA PREDISPOSIÇÃO AOS CARCINOMAS MAMÁRIOS HEREDITÁRIOS E ESPORÁDICOS: Leonardo Barcelos De Paula, Rodrigo Da Silva Santos, Patrícia De Sousa Lima, Nathalie Martelli De Paula, Angela Adamski Da Silva Reis; estudos, Goiânia, 39, n. 2, p. 199-208 Jun 2012.

CÂNCER DE MAMA E PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA: UM “FARDO” DIFÍCIL DE CARREGAR: Márcia Rodriguez; Vázquez Pauferro; CADERNOS: Centro Universitário S. Camilo, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 11-19, abr./jun. 2006