

**Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2:
uma síntese da literatura****Breast cancer with genetic etiology of mutation in BRCA1 and BRCA2: a
synthesis of the literature**

Recebimento dos originais: 20/03/2019

Aceitação para publicação: 01/04/2019

Heloísa Augusta Castralli

Aluna de graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria

Endereço: Av. Roraima, nº 1000 – Cidade Universitária/ Bairro Camobi,
Santa Maria – RS, Brasil

E-mail: heloisa.ufsm@gmail.com

Valéria Maria Limberger Bayer

Docente do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Maria

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria

Endereço: Av. Roraima, nº 1000 – Cidade Universitária/ Bairro Camobi,
Santa Maria – RS, Brasil

E-mail: valeriamlbayer@gmail.com

RESUMO

Introdução: Em sucessão à transição epidemiológica ocorrida no século XX, verificou-se um predomínio, nos índices de morbimortalidade, das doenças crônico-degenerativas, cuja classificação engloba o câncer. Na perspectiva das neoplasias, as mamárias, com etiologia multifatorial, incluindo aspectos endócrinos, comportamentais, ambientais e genéticos, destacam-se pela elevada incidência entre as mulheres. Abordando-se a possível hereditariedade relacionada ao câncer de mama, as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 respondem por 70 a 80% dos casos de históricos familiares, demonstrando-se, assim, matéria de estudo relevante para o planejamento de ações em saúde. Objetivo: Elaborar uma revisão bibliográfica a respeito da etiologia genética do câncer de mama por mutação em BRCA, associando estudos contemporâneos e prévios conceitos teóricos. Metodologia: Realização de uma revisão bibliográfica acerca do câncer de mama familiar com etiologia genética de mutação em BRCA mediante a integração de conteúdos encontrados em artigos, dados estatísticos e livros de genética e bioquímica oncológicas. Resultados: Em linhas gerais, os genes BRCA contribuem para a manutenção do DNA sob a ocorrência de defeitos durante a recombinação homóloga ou de lesões por agentes externos. Ao passarem por mutações, esse mecanismo protetor é perdido e o desenvolvimento de tumores, a partir de alterações cumulativas e progressivas no material genético celular, obtém respaldo para sua proliferação. Tratando-se do diagnóstico, o achado de múltiplos parentes com a doença em questão é relevante para a formulação da hipótese de hereditariedade mutacional; ademais, a observação de carcinomas bilaterais em mulheres jovens também demarca um indicativo para essa possibilidade. Por fim, o tratamento, dado de forma cirúrgica, e que pode, consoante ao enquadramento imuno-histoquímico, apresentar correlação com o método de terapia-alvo, é palco de discussões à medida que, apesar de atuar contra agravos físicos, implica, por vezes,

expectativas e comportamentos angustiantes, em função da nova aparência dos seios. Conclusão: Assumindo-se como pauta a considerável participação percentual das mutações em BRCA (1 e 2) no diagnóstico de câncer de mama familiar, faz-se oportuna a organização de meios e formas de divulgação da etiologia genética do tumor, posto que a detecção precoce contribui para um acompanhamento profissional continuado e prognósticos melhores.

Palavras chave: saúde pública, neoplasias da mama, padrões de herança.

ABSTRACT

Introduction: In addition to the epidemiological transition in the twentieth century, there was a predominance of chronic-degenerative diseases in the morbidity and mortality indexes, whose classification encompasses cancer. In the perspective of neoplasias, the mammary glands, with multifactorial etiology, including endocrine, behavioral, environmental and genetic aspects, are highlighted by the high incidence among women. Considering the possible inheritance related to breast cancer, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes account for 70 to 80% of the family history cases, thus demonstrating a relevant study material for planning health actions. **Objective:** To elaborate a bibliographic review regarding the genetic etiology of breast cancer by mutation in BRCA, associating contemporary studies with previous theoretical concepts. **Methodology:** Realization of a bibliographic review about familial breast cancer with genetic etiology of mutation in BRCA by integrating contents found in articles, statistical data and oncological biochemistry and genetics books. **Results:** In general, BRCA genes contribute to the maintenance of DNA under the occurrence of defects during homologous recombination or injury by external agents. When they pass through mutations, this protective mechanism is lost and the development of tumors, from cumulative and progressive changes in the cellular genetic material, obtains support for its proliferation. In the case of diagnosis, the finding of multiple relatives with the disease in question is relevant to the formulation of the hypothesis of mutational heredity; In addition, the observation of bilateral carcinomas in young women also sets an indicative for this possibility. Finally, the treatment, given surgically, and which may, according to the immunohistochemical framework, be correlated with the target therapy method, is the subject of discussions as, despite acting against physical times, expectations and distressing behaviors, due to the new appearance of the breasts. **Conclusion:** Assuming the considerable percentage participation of BRCA mutations (1 and 2) in the diagnosis of familial breast cancer, it is timely to organize ways and means of disseminating the genetic etiology of the tumor, since detection precoce contributes to continued professional follow-up and better prognoses.

Key words: public health, breast neoplasms, inheritance patterns.

1 INTRODUÇÃO

Durante o século XX, as reformas sanitárias e o avanço das ciências médicas contribuíram para a superação do alto índice de óbitos provocado por patologias infectoparasitárias, acarretando uma transição epidemiológica ao predomínio de doenças crônico-degenerativas (FONSECA, 2015). No panorama brasileiro, esse perfil de morbimortalidade é sustentado, em parte, pelas adequações da sociedade à dinâmica urbana, em referência à ingestão de alimentos hipercalóricos e à diminuição na atividade física, bem

como pelas alterações demográficas nos últimos anos, dentre elas, o envelhecimento da população (VERAS, 2011). Deveras, tais eventos requereram atualizações no planejamento nacional de intervenções voltadas à saúde pública, exemplificadas pela implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), o qual visa, monitorando e coletando informações sobre a condição de saúde dos indivíduos a longo prazo, combater fatores de risco variáveis, como o tabagismo e o hábito alcoólico, e fornecer cuidado integral (MALTA et al., 2017).

Nesse contexto, para a eficácia na elaboração e na aplicação de estratégias de prevenção e contenção de injúrias, o Ministério da Saúde separa as doenças crônicas degenerativas em 4 categorias de manifestação, quais sejam: cardiovascular, câncer, respiratória crônica e diabetes. Sob o recorte do câncer, tem-se que, como curta e inicial descrição do desenvolvimento tumoral, em determinado tecido, ocorre um progressivo e desorganizado crescimento celular, sem limites estipulados, independente de outros comandos do organismo e com capacidade de autonutrição, levando à posse de estrutura atípica (GREENSTEIN, 1947). Dessarte, mediante a observação do comportamento das células e a detecção de modificações nesse, é possível estabelecer o estadiamento da doença, tomando-se por base o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*, que assume como parâmetros: “T” para tumor (tamanho), “N” para linfonodos (disseminação regional) e “M” para metástase (aparecimento de outros sítios tumorais no corpo) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Em âmbito epidemiológico, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva (INCA) para o biênio 2018-2019 assinalam que as regiões Sudeste e Sul concentrarão 70% da incidência dos novos diagnósticos, calculados em 600 mil para cada ano. Ademais, considerando-se somente projeções estatísticas para 2018 e excetuando-se o câncer de pele não melanoma, nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, as neoplasias mamárias ocupariam a primeira posição do tipo de câncer mais frequente na população feminina; na região Norte, todavia, o câncer de colo do útero apresenta maior incidência.

A etiologia do tumor de mama, embora multifatorial, pode ser indicada sucintamente por (I) aspectos endócrinos ou relacionados à história reprodutiva (os quais influenciam a produção de estrogênio), (II) aspectos comportamentais (com as consequências de sobrepeso e obesidade no pós-menopausa), (III) aspectos ambientais (como a exposição à radiação ionizante, cujo risco é proporcional à dose e à frequência) e (IV) aspectos hereditários, de predisposição genética (INCA, 2018). Nessa última ocasião, a causa, com enfoque nas

mutações em BRCA1 e BRCA2, faz-se pauta de investigação relevante ao responder por 70% a 80% na herança familiar com padrão autossômico dominante, não obstante às menores taxas de ocorrência geral (NUSSBAUM et al., 2016) e à tendência a mutações somáticas em pacientes jovens, com faixa etária entre 20 e 35 anos, que constituem 4,5% do total de casos (ENCINAS et al., 2018). Este estudo visa, portanto, desenvolver uma revisão bibliográfica a respeito da etiologia genética do câncer de mama por mutação em BRCA.

2 METODOLOGIA

Consoante ao delineamento inicial da questão de pesquisa, realizou-se uma revisão bibliográfica sobre o câncer de mama e sua etiologia genética por mutação em BRCA1 e BRCA2, conduzida tanto pela leitura de obras conceituadas nas abordagens genética e bioquímica, como pelo acesso a publicações disponíveis na plataforma de busca do Google Acadêmico, encontradas mediante a utilização de descritores em língua portuguesa e inglesa, a citar, “breast cancer” e “brca”, e oriundos dos sites Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed-NCBI (*National Library of Medicine*). A critério de complementação, buscando-se a verossimilhança das informações, foram consultados dados estatísticos disponibilizados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) e pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reconhecidos como genes supressores de tumor, semelhantemente ao “gatetaker” p53, que induz o processo de morte celular programada, os BRCA apresentam estrutura complexa em aproximados 100 kb de genoma, nos braços longos dos cromossomos 17 (para BRCA1) e 13 (para BRCA2). A classificação segundo “caretakers” advém de sua função, uma vez que interceptam a proliferação neoplásica de modo indireto, codificando, nas sequências de nucleotídeos contidas, proteínas responsáveis pela regulação dos seguintes mecanismos celulares: crescimento, diferenciação, transcrição e reparo de eventuais rupturas em DNA dupla-fita durante recombinações homólogas. Em suma, os BRCA mantêm a constância no conteúdo do material genético (AMENDOLA et al., 2005).

Na perspectiva de identificação tumoral, contudo, a biópsia do tecido para modificação em BRCA revela habitual perda de heterozigidade do alelo normal, distinguindo-se da situação dos “gatetakers”, em que a presença de um alelo selvagem assegura inalterabilidade do DNA. Tratando-se da carcinogênese, a interrupção patogênica de

sua atividade de proteção do material genético por lesões oriundas da interação de agentes químicos, físicos ou biológicos, deve-se, principalmente, ao acúmulo de mutações por polimorfismos de nucleotídeo único e pequenas deleções em segmentos cromossômicos. Apesar disso, achados científicos sinalizam especificidade mutacional para etnias diferentes, em escala global, e para cada uma das regiões do Brasil (PALMERO et al., 2018). A terapia alvo para o câncer de mama vinculado a questões genéticas – com protagonismo conferido aos medicamentos inibidores das PARPs, família de enzimas poli (ADP-ribose) polimerases que, corrigindo falhas no DNA, auxiliam a sobrevivência de tumores com defeitos na recombinação homóloga – encontra-se em constante examinação, a fim de compensar, de certa forma, a inadequação nos genes relatados (MORALES et al., 2014).

Para a realização de predições a respeito do carcinoma de mama, assumem-se como parâmetros de análise, classicamente: o grau de diferenciação histológica, o tamanho tumoral, o eventual comprometimento axilar e a invasão linfovascular. Não obstante, sob um panorama geral de imuno-histoquímica, tem-se a sua classificação, segundo a presença ou a ausência, considerada de modo isolado ou conjunto, dos biomarcadores receptor de estrógeno, receptor de progesterona e proteína HER2, nos subtipos câncer de mama luminal A, luminal B, predomínio HER2 e triplo negativo, cada qual com morfologia tumoral e quadros clínicos distintos; outros componentes moleculares, não obstante, também podem ser observados: o receptor tipo 1 do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a citoceratina 5 e o Ki-67. Dentre os grupos cancerígenos especificados, a literatura indica o melhor prognóstico para o primeiro (CIRQUEIRA et al., 2011), enquanto que, para o último, no qual inexitem receptores hormonais, relata-se menor variedade – e, portanto, mais desafios – no tratamento, resignado à quimioterapia (HENNEMANN et al., 2009). Para a especificidade do carcinoma de mama familiar com parâmetro de transmissão mendeliano autossômico dominante, as mutações em BRCA1 e BRCA2 correspondem a, respectivamente, metade e um terço dos diagnósticos realizados (NUSSBAUM et al., 2016). Alterações germinativas em genes como TP53, PTEN e STK11, porém, também se associam a históricos de tumores nas mamas, com frequência populacional abaixo de 1%, e, em maior relevância, a síndromes raras de câncer, dadas por, na devida ordem, Li-Fraumeni, Cowden e Peutz-Jeghers (BALMAÑA et al., 2011). Por situações e sinais recorrentes à suspeita de herança familiar, tem-se o aparecimento da doença em mulheres jovens, sob comparação com o tumor esporádico; a multiplicidade de pessoas aparentadas afetadas, abrangendo homens; a bilateralidade da doença, eventualmente multifocal; e as neoplasias secundárias. O desenvolvimento do câncer de mama, todavia, não

é uniforme entre os genes BRCA, existindo, por exemplo, penetrância aumentada para alterações em BRCA1, além de correlação com o controle da resposta celular, principalmente durante a puberdade e a gestação, ante o estrogênio, o qual induz instabilidade genética. No caso do BRCA2, constatam-se sítios tumorais secundários mais diversificados, afetando órgãos do sistema digestório (estômago, pâncreas e vesícula biliar). Como outras particularidades do câncer mamário hereditário, na mutação em BRCA1, verificam-se, durante a biópsia do tumor: estado de diferenciação (grau histológico) avançado, tendência à aneuploidia, além de grande quantidade de linfócitos e células nos estágios de intérfase (fase S) e mitose (AMENDOLA et al., 2005) .

Discorrendo-se acerca da assistência profissional, na contemporaneidade brasileira, em que, pelas informações coletadas na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, menos de 30% da população tem algum plano de saúde (médico ou odontológico) (IBGE, 2015), critérios de custo e disponibilidade ainda são impeditivos à realização de testes genéticos e, por conseguinte, à maximização do rastreamento familiar e da detecção de mutações em BRCA. Práticas clínicas como o aconselhamento genético (em que o manejo de caso inclui indicação da margem de recorrência, acompanhamento continuado e apoio psicoemocional) e a discussão acerca do tipo de intervenção mais adequado tornam-se, assim, próprias de padrões socioeconômicos elevados, beneficiados com prognósticos melhores. Tal conjuntura, associada ao fato que o câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo, depois do câncer de pele não melanoma (INCA, 2018), delimita a divulgação didática do autoexame (independentemente da etiologia tumoral) por campanhas, privadas ou públicas, na área saúde, como uma das mais importantes ações direcionadas à restrição de agravos para a amostra de mulheres com baixa renda – posto que elucida critérios de anomalia, os quais, sendo constatados, orientam à contatação médica. Além disso, é conveniente mencionar a significância do exame mamográfico, preconizado, segundo o Ministério da Saúde, a partir dos 50 anos de idade (INCA, 2015). A cada decênio vivido até a menopausa, verifica-se uma duplicação da frequência do câncer de mama, sendo que a maior taxa de incidência é obtida entre os 50 e os 60 anos (ROSA et al., 2012). No que diz respeito ao tratamento, a mastectomia, com radioterapia adjuvante, embora apresente uma taxa de sobrevida em 5 anos de 93%, tida como otimista, suscita, nas pacientes, impactos e dilemas que ultrapassam a questão orgânica, podendo perturbar sua percepção estética e autoestima, dado que, culturalmente, aos seios atribui-se alto teor sensual e sexual. A reconstrução da

mama, dessarte, realizada pelo SUS, é um procedimento que tenta fornecer conforto e reabilitar a mulher à imagem corporal no cenário pós-cirúrgico (FURLAN et al., 2013).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma mamário, sendo um dos tipos de câncer mais recorrentes em mulheres, seja em cenário nacional ou global, requer permanente atenção de organizações de saúde federativas e/ ou internacionais para seu controle e combate. A informação da comunidade não-científica acerca da etiologia hereditária genética faz-se tópico de discussão oportuno, uma vez que contribui para o levantamento de suspeitas individuais, segundo análise da história patológica familiar, as quais, encaminhadas para o exame clínico, podem ser confirmadas ou refutadas, beneficiando o acompanhamento.

Na perspectiva das mutações em BRCA, apesar de terem sido notadas algumas especificidades quanto à biópsia do tumor e manifestações clínicas de maior recorrência, o tratamento segue um protocolo compartilhado com os demais diagnósticos oncológicos para as mamas. Aquele, embora se apresente bastante invasivo, dada a intervenção cirúrgica, é amparado pela possibilidade de reconstrução mamária com gastos cobertos pelo SUS, um aspecto importante, já que o bem-estar psicológico da paciente no pós-cirúrgico é fundamental para o sucesso de sua recuperação.

Por fim, reporte-se a conveniência de atitudes de saúde pública que busquem expandir o conhecimento popular acerca da etiologia genética do câncer de mama, na qual está inclusa os genes BRCA mutacionados. O diagnóstico precoce faz-se determinante no desfecho clínico, resultando em melhores prognósticos.

REFERÊNCIAS

AMENDOLA, L.C.B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.51, n.4, p.325-330, set. 2005.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **Part XI: Breast**. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

BALMAÑA, J.; DÍEZ, O.; RUBIO, I.T.; CARDOSO, F. BRCA in breast cancer: ESMO

Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 6, p. vi31-vi34, 2011. Disponível em: https://academic.oup.com/annonc/article/22/suppl_6/vi31/271693. Acesso em: 13 fev. 2019.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)**. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências – Brasil: grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2019.

BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva (INCA)**. Câncer de Mama: Fatores de Risco. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores_de_risco_1>. Acesso em: 26 ago. 2018.

BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva (INCA)**. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf>. Acesso em: 19 fev. 2019.

BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva (INCA)**. Estimativa: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 24 ago. 2018.

CIRQUEIRA, M.B.; MOREIRA, M.A.R.; SOARES, L.R.; FREITAS-JÚNIOR, R. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Revista Femina – FEBRASGO** (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia), v. 39, n. 10, out. 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n10/a2965.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2019.

ENCINAS, G et al. Somatic mutations in early onset luminal breast cancer. **Oncotarget**, v.9, n.32, p.22460-22479, abr. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976478/>>. Acesso em: 02 set. 2018.

FONSECA, D.L. Editorial: Morbimortalidade no Brasil. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.23, n.1, p.1, mar. 2015.

FURLAN, V. L. A. et al. Qualidade de vida e autoestima de pacientes mastectomizadas submetidas ou não à reconstrução de mama. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v.28, n.2, p.264-269, jun. 2013.

GREENSTEIN, J.P. **Biochemistry of Cancer**. New York, NY: Academic Press Inc., Publishers; 1947.

HENNEMANN, M.; CASSOL, L.; GARICOCHEA, B. Avaliação do significado clínico do subtipo basal-like de câncer de mama identificado através de imuno-histoquímica. **Anais do X Salão de Iniciação Científica da PUCRS**, 2009.

MALTA, D.C. et al. A implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2003 a 2015: alcances e desafios. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.661-675, out./dez. 2017.

MORALES, J.C. et al. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v.24, n.1, p.15–28, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806654/>>. Acesso em: 02 set. 2018.

NUSSBAUM, R.L., MCINNES, R.R., WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.

PALMERO, E. I. et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. **Scientific Reports**, v.8, n. 9188, jun. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27315-2.

ROSA, L.M.; RADÜNZ, V. Taxa de sobrevida na mulher com câncer de mama: estudo de revisão. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v.21, n.4, p.980-989, out./dez. 2012.

VERAS, R.P. Estratégias para o enfrentamento das doenças crônicas: um modelo em que

Brazilian Journal of health Review

todos ganham. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.14, n.4, p.779-786, out./dez. 2011.