CÂNCER DE MAMA POR HERANÇA DE MUTAÇÃO EM BRCA: UMA REVISÃO NA LITERATURA

Heloísa Augusta Castralli [1]

Valéria Maria Limberger Bayer [2]

Resumo:

Tema: Carcinoma mamário causado por mutações em genes BRCA, com abordagem do contexto genético, dos sinais patológicos e do tratamento. Objetivo: Desenvolver uma revisão bibliográfica a respeito da origem do câncer de mama com herança familiar por mutação em BRCA, associando estudos contemporâneos e prévias constatações teóricas. Metodologia: Realizou-se uma breve revisão bibliográfica acerca do câncer de mama familiar com etiologia genética de mutação em BRCA mediante a integração de conteúdos encontrados em artigos, provenientes das plataformas Scielo e PubMed, dados estatísticos, divulgados pelo Instituto Nacional do Câncer, e, especificamente, em um livro referenciado em genética. 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, que se dá de modo cirúrgico, é palco de discussões à medida que, apesar de atuar contra agravos físicos, pode implicar descompensações psicológicas em função da nova aparência dos seios. Conclusões: Assumindo como pauta a considerável participação percentual das mutações em BRCA (1 e 2) no diagnóstico de câncer mamário familiar, faz-se oportuno o planejamento de ações de saúde pública para a divulgação da etiologia genética dessa patologia, uma vez que a detecção precoce contribui para um acompanhamento profissional continuado e prognósticos melhores.

Palavras-chave: Carcinoma mamário genética hereditariedade caretakers aconselhamento mastectomia

Modalidade de Participação: Iniciação Científica

CÂNCER DE MAMA POR HERANÇA DE MUTAÇÃO EM BRCA: UMA REVISÃO NA LITERATURA

[1] Aluno de graduação. heloisa.ufsm@gmail.com. Autor principal

[2] Docente. valeriamlbayer@gmail.com. Orientador

CÂNCER DE MAMA POR HERANÇA DE MUTAÇÃO EM BRCA: UMA REVISÃO NA LITERATURA

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 degenerativas (FONSECA, 2015). No panorama brasileiro, esse perfil de morbimortalidade é sustentado, em parte, pelas adequações da sociedade ao cotidiano urbano, 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 os 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, considerando-se as estimativas do Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva (INCA) para o biênio 2018-2019, as regiões Sudeste e Sul concentrarão 70% da incidência dos novos diagnósticos, calculados em 600 mil para cada ano. Ademais, no estado do Rio Grande do Sul, os tumores malignos mamários ocuparão a segunda posição no levantamento dos tipos de câncer mais acometedores da população feminina, com proporção de risco de 73,07 casos para uma amostra de 100 mil habitantes.

A etiologia do carcinoma 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 nas pacientes jovens, com faixa etária entre 20 e 35 anos, que constituem 4,5% do total de casos (ENCINAS et al., 2018).

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 BRCA, conduzida tanto pela leitura de uma obra referencial na abordagem genética, como pelo acesso a publicações na SciELO, mediante a plataforma do Google Acadêmico, e na PubMed. Em âmbito complementar, buscando-se a verossimilhança das informações, foram consultados dados estatísticos disponibilizados pelo INCA.

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 heterozigosidade 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 suas 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 nucletídeo 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 carcinoma de mama, 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).

Tratando-se do câncer 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. Alterações em outros genes também são capazes de desencadear síndromes oncológicas mamárias (como de Li-Fraumeni, de Peutz-Jeghers, de Cowden e do câncer gástrico difuso hereditário), porém, sob frequência diminuta (NUSSBAUM et al., 2016). Por situações e sinais frequentes à suspeita de herança familiar, tem-se o aparecimento da doença em mulheres jovens, sob comparação com o carcinoma 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, para alterações em BRCA1, penetrância aumentada, além de correlação com o controle da resposta celular, principalmente durante a puberdade e a gestação, ante o estrogênio, o qual induz instabilidade genética, e, no caso do BRCA2, 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, cuja dependência exclusiva ao SUS pelos cidadãos excede 50%, 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 indiçação 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. Nessa conjuntura, independentemente da etiologia do tumor, a divulgação didática do autoexame, por campanhas, privadas ou públicas, na área saúde, delimita 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 INCA e a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, a partir dos 50 anos de idade. A cada decênio vivido até a menopausa, verifica-se uma duplicação da frequência do carcinoma 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 suas 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.

5 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.

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.

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.

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.

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