



13

**Oncogenética e
câncer de mama**



1. INTRODUÇÃO¹⁻³

O genoma humano é composto por ácido dioxirribonucleico (DNA), distribuído em 46 cromossomos, sendo 22 pares autossomos e dois cromossomos sexuais – XX ou XY (23 de origem paterna e 23 de origem materna). Acredita-se que tenhamos entre 20 e 25 mil genes codificadores (capazes de produzir uma proteína). Os genes são as unidades de informação genética. A produção de uma proteína a partir de um gene (DNA) ocorre pelos processos de transcrição e de tradução.

2. O CÂNCER COMO UMA DOENÇA GENÉTICA⁴⁻⁷

Diariamente, estamos expostos a diversos fatores externos e internos capazes de atingir e gerar mudanças no nosso DNA. Possuímos um maquinário capaz de corrigir essas mudanças (mutações). Quando esse maquinário é ineficaz, acumulamos mutações no DNA que levam ao surgimento do câncer.

O câncer, então, é definido como um conjunto de doenças caracterizada por crescimento celular rápido e descontrolado, capaz de evadir mecanismos protetores que destroem células anormais e de metastizar. As mutações podem ocorrer em células somáticas ou germinativas.

Mutação somática: ocorre durante a replicação do DNA que precede uma divisão mitótica. Todas as células descendentes são afetadas, mas podem se localizar apenas em uma pequena parte do corpo. As mutações somáticas estão na origem dos cânceres. Não são transmitidas aos descendentes.

Mutação nas células germinativas: ocorre durante a replicação do DNA que precede a meiose. A mutação afeta os gametas e todas as células que deles descendem após a fecundação – é transmitida à descendência.

3. PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA⁸⁻¹⁴

Estudos indicam que entre 70% e 80% dos cânceres humanos estão relacionados a fatores ambientais (mutações somáticas) e 10% a 15% estão associados a alterações genéticas germinativas e hereditárias. As síndromes de câncer hereditário são afecções genéticas, nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Elas ocorrem por transmissão vertical (de uma geração para outra), por meio de um padrão de herança mendeliano bem definido, em geral do tipo autossômico dominante, ou seja, 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo. Apresentam, também, elevada taxa de penetrância, ou seja, o indivíduo portador da mutação tem um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome durante toda a vida.

Os genes associados ao câncer de mama hereditário são subdivididos em: genes de alto risco (risco relativo – $RR \geq 5$), genes de moderado risco ($RR \geq 1,5$ e ≤ 5) e genes de baixo risco ($RR \leq 1,5$), os quais estão associados à herança poligênica, avaliada por escores poligênicos de risco, ainda não validados para a população brasileira. Os dois genes responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário (dependendo da população analisada) são os genes de reparo de DNA – BRCA-1 e BRCA-2.

No Brasil, a maioria dos estudos de câncer de mama hereditário concentra-se nas análises de BRCA-1, de BRCA-2 e de TP53, e há uma frequência populacional relativamente alta da variante TP53 R337H (também conhecida como c.1010G>A, p.Arg337His) em pessoas das regiões Sul e Sudeste. Recente publicação do Breast Cancer Association Consortium observou fortes evidências de uma associação com o risco de câncer de mama em variantes que geram proteínas truncadas em nove genes. As estimativas de risco absoluto colocam as variantes truncadas em BRCA-1, BRCA-2 e PALB2 na categoria de alto risco e as variantes em ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C e RAD51D na categoria de risco moderado. Variantes em ATM e CHEK2 foram mais fortemente associadas à doença com receptor de estrogênio positivo (RE+), enquanto variantes em BARD1, BRCA-1, BRCA-2, PALB2, RAD51C e RAD51D foram mais fortemente associadas à doença com receptor de estrogênio negativa (RE-).



4. QUANDO SUSPEITAR DE UMA SÍNDROME DE CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIA?¹⁴

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estabelece alguns critérios de testagem:

- Diagnóstico de câncer de mama em uma idade jovem (menos de 45 anos), independentemente da história familiar;
- Múltiplos cânceres de mama primário, com o primeiro diagnóstico antes dos 50 anos;
- Câncer de mama triplo-negativo, lobular com história pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso e câncer de mama masculino, independentemente da idade;
- Ascendência judaica Askenazi;
- Indivíduos com câncer de ovário, pâncreas, próstata de alto risco ou com metástases ao diagnóstico.

5. FERRAMENTAS DE CÁLCULO DE RISCO^{14,15}

Existem alguns modelos de cálculo de risco que podem ajudar a estimar o risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida, como também prever o risco de ser portadora de alguma mutação, mesmo assintomáticas.

Gail: risco de câncer de mama nos próximos cinco anos e até os 90 anos (*lifetime risk*). Determina elegibilidade para o uso do tamoxifeno (superior a 1,67% em cinco anos). **Atenção:** subestima riscos em famílias com câncer de mama hereditário, com história familiar e com origem paterna de câncer de mama. Só mulheres com mais 35 anos são avaliadas.

Claus: risco de câncer de mama ao longo da vida (*lifetime risk*). Determina elegibilidade para ressonância magnética nas mamas (superior a 20% de *lifetime*). **Atenção:** não pode ser usado em mulheres sem história familiar.

Tyrer-Cuzick (Ibis Risk Assessment Tool): analisa herança poligênica e risco de câncer de mama em dez anos; indicado para aconselhamento. **Atenção:** não pode ser usado em mulheres com câncer de mama.

CanRisk: avalia risco de câncer de mama e de ovário, prediz risco de carrear mutação de alta e de moderada penetrância e utiliza herança poligênica (ferramenta mais completa).

Outros modelos: Myriad Model Calculator e Ask2Me

6. SÍNDROMES DE ALTO RISCO

>> CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS

Gene	BRCA-1	BRCA-2
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Tipo e funções	Supressão tumoral; reparo do DNA por recombinação homóloga; controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica	Supressão tumoral; reparo do DNA por recombinação homóloga; controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica
Localização	Cromossomo 17q21	Cromossomo 13q13.1
Tumores associados	Risco aumentado para câncer de mama e de ovário mais precoce; segundo primário de mama; tumores triplo-negativos; pâncreas; mama masculino; melanoma	Risco aumentado para câncer de mama; segundo primário de mama; ovário; pâncreas; mama masculino; próstata; melanoma

VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:

<http://ocacademia.com>

