



SALPINGO-OOFORRECTOMIA E MASTECTOMIA BILATERAL COMO FORMAS PROFILÁTICAS EM PACIENTES PORTADORES DE MUTAÇÕES NOS GENES BRCA

Carina Scanoni Maia (1); Gyl Everson de Souza Maciel (2); Felipe Cícero Pereira do Nascimento (3), Priscyla Rocha de Brito Lira (4), Juliana Pinto de Medeiros(5)

*1,2,3,5 Universidade Federal de Pernambuco; carina.scanoni@gmail.com gyl_everson@hotmail.com; lumaiabr@yahoo.com.br; pereirafelipe1311@gmail.com; ⁴Enfermeira residente, priscyla.lira@gmail.com;
Farmacêutico Autônomo*

Resumo: Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 compreende a mais conhecida síndrome hereditária implicada na etiologia do desenvolvimento do câncer mamário, tubas uterinas e ovários. Tais constatações tem aumentado a preocupação entre pacientes e familiares de portadores desses genes que procuram aconselhamento genético e realizam testes preditivos, principalmente, nos países desenvolvidos. Recentemente, em mulheres sadias com mutações nos referidos genes acima, a cirurgia de mastectomia bilateral e salpingo-ooforectomia redutoras de riscos, são os instrumentos mais importantes na diminuição da incidência e da mortalidade por cânceres de mama, tubas uterinas e ovários. A presente pesquisa propôs-se avaliar a relação entre as alterações dos proto-oncogenes BRCA discutindo a mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia como medidas profiláticas. Realizou-se uma revisão da literatura no período de janeiro a abril de 2017 em periódicos científicos nacionais e internacionais dos últimos 10 anos, que tratassem desse assunto. Constatou-se que a salpingo-ooforectomia já era realizada no início do século para tratar doenças ovarianas e o câncer de mama, atualmente sabe-se que é o mínimo que deve ser feito em pacientes portadoras de mutações nos genes BRCA. Se ambas forem realizadas, a mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia na forma preventiva, reduzem em até 100% a incidência de tumores de mama. O potencial da medicina genômica em caracterizar testes genéticos para detecção de mutações nos genes implicados nas neoplasias mamárias, ovarianas e dentre outras, são conquistas que promoverão impacto na qualidade de vida de milhares de pacientes. Porém, por se tratar de um tema que ainda divide opiniões na forma profilática, tanto dos médicos especialistas como das pacientes, fazem-se necessárias mais pesquisas randomizadas que evidenciem as vantagens e desvantagens desses procedimentos, principalmente no Brasil.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Câncer de Ovário, Genes BRCA.

INTRODUÇÃO

Somente no Brasil, para o ano de 2016, foram estimados 57.960 novos casos de câncer de mama e de 6.150 casos para câncer de ovário. Embora este último seja pouco frequente, é de difícil diagnóstico e tratamento (INCA 2016).

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (*Breast cancer 1 and Breast cancer 2*), compreende a mais conhecida síndrome hereditária implicada na etiologia do desenvolvimento do câncer mamário, tubário e ovariano (KING-SPOHN; PILARSKI, 2014) e tais constatações tem aumentado a preocupação entre pacientes e familiares de portadores desses tipos de genes que procuram aconselhamento genético e realizam testes preditivos



(RAMUS; GAYTHER, 2009; BENITO-ARACIL, 2010).

As neoplasias são desencadeadas por alterações genéticas e, normalmente, os genes relacionados ao câncer hereditário ou são genes supressores de tumor que regulam o ciclo celular, ou protooncogenes, que são genes que induzem divisão celular (OLIVEIRA, ALDRIGHI, RINALDI, 2006).

Sendo assim, é importante ressaltar que, BRCA1 e BRCA2 são considerados genes de susceptibilidade ao câncer de mama, tubas uterinas e ovário, cujos produtos participam no reparo, na replicação e na transcrição do DNA. Mutações nestes genes estão, portanto, envolvidas na gênese dessas e outras neoplasias (LAJUS, 2010; KOSKENVO et al., 2014).

Em mulheres sadias com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, as cirurgias de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) (retirada das tubas uterinas e ovários), são os instrumentos mais importantes na diminuição da incidência e da mortalidade por cânceres de mama e ovário (KAUFF; BARAKATT 2008; INUMARU, SILVEIRA; NAVES, 2011). É de domínio público, que tais procedimentos receberam notoriedade após a mídia expor a decisão da atriz norte americana Angelina Jolie Pitt de realizar mastectomia preventiva, em 2013 e em 2015, de realizar salpingo-ooforectomia bilateral laparoscópica preventiva.

Desta forma, o presente estudo teve por objetivo avaliar a relação entre as alterações dos genes de pré-disposição ao câncer de mama, tubas uterinas e de ovários, discutindo a mastectomia e salpingo-ooforectomia profiláticas como formas de prevenção.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura no período de janeiro a abril de 2017, cujos critérios de inclusão foram artigos publicados preferencialmente a partir de 2007, no entanto, utilizando-se às vezes, de citações antigas clássicas, em revistas nacionais e internacionais, nos idiomas português, inglês e espanhol, bem como sites oficiais que abordam os aspectos epidemiológicos, etiológicos e moleculares do câncer de mama e as perspectivas de tratamento na forma profilática. Para tanto, bases de dados da *Medical Publications - PubMed* (<http://www.pubmed.gov>), *Science Direct* (www.sciencedirect.com), *The Lancet* (<http://www.thelancet.com>), *Latin American Literature in Health Sciences - LILACS* (<http://bases.bireme.br>), *Scientific Electronic Library Online - SciELO* (<http://www.scielo.org>), Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e Ministério da Saúde foram exploradas.



No levantamento literário, foram empregadas palavras-chave nos idiomas inglês, espanhol e português: câncer de mama, câncer de ovário, câncer tubário, genes BRCA, mastectomia, salpingo-ooforectomia, profilaxia. Como critérios de exclusão, foram descartados trabalhos incompletos e anteriores ao ano de 2008. Dos 132 periódicos localizados e analisados, 36 foram selecionados segundo critérios pré-definidos, onde se priorizou os que abordavam a mastectomia e salpingo-ooforectomia nas formas profiláticas em pacientes portadores de mutações nos genes BRCA 1 e 2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os cânceres fazem parte de um grupo de doenças, de causas multifatoriais, nas quais fatores genéticos e epigenéticos interagem para produzi-los (ELLSWORTH et al., 2010; INCA, 2016). Avanços no campo da genética permitem aos profissionais de saúde detectar com antecipação a existência das mutações nos genes relacionados a neoplasias mamárias e do trato genital feminino, com base em estudos de ligação em membros de famílias com múltiplos casos da doença, em que o principal fator genético envolvido são alterações de genes supressores de tumor BRCA1 e BRCA2 (MONTEIRO et al., 2011).

O gene BRCA1 se encontra no braço longo do cromossomo 17. Mais de 1.600 mutações do BRCA1 já foram anotadas na literatura e bancos de dados. A maioria delas é do tipo frameshift, que ocasiona uma proteína truncada e/ou inativada (OLIVEIRA, ALDRIGHI, RINALDI, 2006). O BRCA2 foi mapeado no braço longo do cromossomo 13 e também é um gene supressor de tumor. Já foram identificadas mais de 1.800 mutações, sendo as mais comuns frameshift e nonsense, que é quando a alteração gera um códon de parada precoce.⁸ A presença de mutação nesses genes aumenta consideravelmente a probabilidade de desenvolver câncer de mama ou de ovário (BATISTON; TAMAKI; SOUZA et al., 2011).

O BRCA1 e BRCA2 codificam proteínas que atuam em diferentes níveis de funcionamento das células. Elas regulam o ciclo celular, a proliferação e a diferenciação. Além disso, estão envolvidas na ativação e regulação da transcrição, no reparo de lesões do material genético e na recombinação homóloga. Atualmente, a proteína BRCA1 foi associado a regulação da resposta celular a estrogênios (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Alterações nas funções desses genes vão desencadear modificações no metabolismo celular, principalmente, por meio de alteração da transcrição e das vias de reparo a danos no DNA. Isso facilita o acúmulo de mutações e a instabilidade cromossômica, acarretando um alto risco de neoplasia. Quando a integridade do genoma é comprometida, normalmente as



células podem tentar se proteger corrigindo os defeitos genéticos, e quando isso não é possível, podem entrar em apoptose. A falha desses mecanismos resulta em uma proliferação celular descontrolada (BERNIER, J.; POORTMANS, 2015)

Diante da constatação de serem portadoras de mutações nos genes BRCA, as mulheres, juntamente com sua equipe médica, podem seguir algumas medidas para reduzir o risco de desenvolver a doença e/ou mesmo descobri-la em estágios iniciais. A estratégia mais comumente usada é o acompanhamento regular e a quimioprevenção através de medicamentos específicos (BENITO-ARACIL et al., 2010).

Porém, devido os relatos publicados na virada do século sobre o risco de novos eventos de câncer de mama e conforme mencionado na introdução, tumores ovarianos, em mulheres saudáveis com mutações nos referidos genes acima, as cirurgias de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) são os instrumentos mais importantes na diminuição da incidência e da mortalidade tanto por cânceres de mama como também de tubas uterinas e ovários (KAUFF; BARAKATT 2008~ INUMARU, SILVEIRA; NAVES, 2011). Por essa razão, essas técnicas tem sido a preferenciais em muitos países desenvolvidos (TIEZI, 2009).

O risco cumulativo de desenvolver o câncer de mama é de 65% em portadores da mutação do gene BRCA1 e de 45% em portadores BRCA2 (BENITO-ARACIL et al., 2010), já o carcinoma epitelial de ovário (forma mais comum de tumor ovariano) é de 16 a 54% e 10 a 20%, respectivamente (KAUFF; BARAKATT 2008; RAMUS; GAYTHER, 2009). Recomenda-se que nos casos de BRCA1+ a cirurgia seja feita por volta dos 35 anos, enquanto para as pacientes com mutações deletérias no BRCA2 a idade indicada é aos 40 anos (STRUEWING et al., 1995).

No que concerne ao câncer de mama, aproximadamente 5-10% dos casos estão associados à predisposição hereditária. Entre 25-40% destes casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 e/ou do gene BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver a doença (HAMILTON, 2009; HOLSTEGE et al., 2010). Em caso de alteração isolada dos genes BRCA1 e BRCA2, cânceres bilaterais são relatados em até 50% e 65% dos casos, respectivamente (PIERCE; HAFFTY, 2011).

No entanto, é importante ressaltar que além dos fatores de risco envolvidos na hereditariedade e reprodução da mulher como, por exemplo, os hormonais e a idade, outros como os carcinógenos ambientais, estilo de vida, obesidade, antecedentes familiares e alta densidade da mama estão também relacionados ao aumento do número de casos da neoplasia



maligna (MORAES, 2010; YAFFE et al., 2014).

Uma vez diagnosticada a malignidade, a mais frequente, em torno de 57% das intervenções realizadas, é a mastectomia radical modificada, aquela que remove toda a mama juntamente com os linfonodos axilares. Tratamentos complementares geralmente são necessários, como a radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia (SILVA, 2008).

Em portadores de mutações nos genes BRCA1/2, a mastectomia profilática bilateral reduz de 85 a 100% dos riscos de se desenvolver a doença, no entanto, a frequência desse tipo de procedimento como medida profilática varia de forma significativa em nível internacional (LAJUS, 2010; SALHAB M, BISMOHUN S, MOKBEL, 2010) e poucos trabalhos na literatura brasileira tratam do assunto.

No que concerne aos tumores ovarianos, estudos relativamente recentes sugerem que a maioria tenha origem das tubas uterinas, próximas as terminações das fimbrias onde existe a transição do epitélio ciliar tubárico com o mesotélio peritoneal e não diretamente do ovário sugerindo como pensava-se antes, pois em tais estruturas foram descritas mutações nos genes BRCA (LEE et al., 2006; ROH; KINDELBERGER; CRUM, 2009). Para estas pacientes com mutação confirmada dos genes BRCA1/BRCA2, o risco de desenvolver câncer de ovário ao longo da vida pode chegar a 60%, o que é um risco exageradamente alto para uma doença tão grave. Por este motivo, as pacientes com mutação do BRA1/BRCA2 têm sido orientadas a fazer ooforectomia profilática aos 35 anos de idade (SCHWARTZ et al., 2003).

A cirurgia de salpingo-ooforectomia bilateral, com retirada de ambas as tubas uterinas e ovários, é o mínimo que se deve fazer em pacientes portadores de mutações nos genes BRCA para evitar o câncer nos referidos órgãos em até 95% (PIEK et al., 2003). É importante salientar ainda que diversas pesquisas comprovam que a SORR também reduz a chance de se desenvolver câncer de mama quando se tem histórico familiar (OLSON et al., 2004).

No que concerne as pesquisas realizadas com mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA e que optaram pela mastectomia e/ou pela salpingo-ooforectomia profiláticas no Brasil, a literatura mostrou-se bastante escassa. Sendo evidenciadas ênfases nas questões epidemiológicas, patológicas, psicológicas, de tratamentos e prevenção.

CONCLUSÃO

O potencial da medicina genômica em caracterizar testes genéticos para detecção de mutações nos genes implicados nas neoplasias mamárias, ovarianas e dentre outras, são conquistas que promoverão impacto na qualidade de vida de milhares de pacientes. Porém,



por se tratar de um tema que ainda divide opiniões na forma profilática, tanto dos médicos especialistas como das pacientes, fazem-se necessárias mais pesquisas randomizadas que evidenciem as vantagens e desvantagens desses procedimentos, principalmente no Brasil.

REFERÊNCIAS

AMENDOLA, L.C.B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Rev Bras Cancerol**, v.51, n.2, p.325–30, 2005.

BATISTON A.P.; TAMAKI, E.M; SOUZA, L.A,S. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos Knowledge of and practices regarding risk factors for breast cancer in women aged between 40 and 69 years. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.11, n.2, p.163– 71, 2011.

BENITO-ARACIL, L.; YAGUE-MUÑOZ, C.; IGLESIAS-CASALS, S. et al. Capacidad predictiva del modelo BCRAPro frente al profesional de enfermería en la selección de candidatos a estudio genético de cáncer de mama u ovario hereditario. **Enferm Clin**, v.20,n.2, p.335-40, 2010.

BERNIER, J.; POORTMANS P. Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: A review. **The Breast**, v,24, n.2, p.100-6, 2015.

ELLSWORTH, R.E.; DECEWICZ, D.J.; SHRIVER, C.D. et al. Breast cancer in the personal genomics era. **Curr Genomics**, v.11, n.3, p.146-61, 2014.

HAMILTON, R. Genetics: breast cancer as an exemplar. **Nurs Clin North Am**, v.44, n.3, p.327–38, 2011.

HOLSTEGE, H.; BEERS, E.V.; VELDS, A. et al. Cross-species comparison of aCGH data from mouse and human BRCA1-and BRCA2-mutated breast cancers. **BMC cancer**, v.10, n, 10, p.1-16, 2010. .

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**; 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, p. 5-121;2017.

INUMARU, L.E.; SILVEIRA, E.A; NAVES, M.M.V. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. Cad saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, **Esc Nac Saúde Pública**, v. 27, n.7, p.1259–70, 2011.

KAUFF, N.D.; BARAKATT, R.R.; Risk-reduce salpingo oophorectomy in patients with



germine mutations in BRCA 1 or BRCA2, **Journay Clinic Oncology**, v.61, n.2, p. 2921-2927, 2008.

KING-SPOHN, K.; PILARSKI, R. Beyond BRCA1 and BRCA2. **Current prob cancer**, v,6, n, 38, p. 235-248, 2014.

KOSKENVUO, L.; SVARVAR, C.; SUOMINEN, S. et al. The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Scandinavian Journal of Surgery**, v.103, n.1, p.34-40, 2014.

LAJUS, T.P.B. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. **Rev Ci méd biol**, v.9, n.3, p.252-6, 2010.

LEE, Y.; MEDEIROS, F.; KINDELBERGER, D. et al. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. **Adv Anat Pathol**, v,13, n.5, p.1-7, 2006.

MONTEIRO, G.A.; NOVAES, J.R.; JÚNIOR, J.C.D. et al. O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. **Rev Bioethikos**, v.5, n.4, p. 443-50, 2011.

MORAIS, L.S.T.M.; FILHO, C.C.; LOURENÇO, G.J. et al. Características mamográficas do câncer de mama associadas aos polimorfismos GSTM1 e GSTT1. **Rev Assoc Med Bras**, v.54, n.1, p. 61-6, 2008.

OLIVEIRA, V.M.; ALDRIGHI, J.M.; RINALDI, J.F. Quimioprevenção do câncer de mama. **Rev Assoc Med Bras**, v.52, n.6, p.453-9, 2006.

OLSON, J.E.; SELLERS, T.A.; ITURRIA, S.J. et al. Bilateral oophorectomy and brast cancer risk reduction among women with a family history. **Cancer Detect Prev**, v. 28, n.5, p. 357-360, 2004.

PIEK, M.J.; VERHEIJEN, R.H.; KENEMAS, P. et al. BRCA ½-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. **Gynecol Oncol**, v. 90, n.2, p.491, 2003.

PIERCE, L.J.; HAFFTY, B.G. Radiotherapy in the hereditary breast cancer. **Semin Radiat Oncol**, v.21,11, p. 43-50, 2011.

RAMUS, S.J.; GAYTHER, S.A. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. **Mol Oncol**, v.3, p. 138-50, 2009.

ROH, M.H.; KINDELBERGER, D.; CRUM, C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? **Am J Surg Pathol**, v. 33, n. 2, p. 376-83, 2009.

SALHAB, M.; BISMOHUN, S.; MOKBEL K. Risk-reducing strategies for women carrying



BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. **BMC women's health**, v.10, n.28, p.1-10, 2010.

SCHWART, M.D.; ISAACS, C.; GRAVES, K.D; POGGI, E. et al. Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance. **Cancer**, v.118, n.2, p. 510-517, 2012.

SCHWARTZ, M.D.; KAUFMAN, E.; PESHKIN, B.N. et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and ovarian cancer screening following BRCA1/BRCA2 mutation testing. **J Clin Oncol**, v.21, n. 2, p. 4034-41, 2003.

SILVA, L.C. Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino. **Psicol Estud**, v.13, n.2, p. 231-7, 2008.

STRUEWING, J.P.; WATSON, P.; EASTON, D.F. et al. Prophylactic oophorectomy In inherited breast/ovarian cancer families. **Journal Natl Cancer Institute Monogr**, v, 17, n7, p.33-35, 1995.

TIEZZI, D.G. Epidemiologia do câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.31, n.5, p. 213-5, 2009.

YAFFE, M.J.; JONG, R.; PISANO, E.D. et al. Earlier detection and diagnosis of breast cancer: a report from it's about time! A consensus conference. [Internet]. 2014 [acesso em 2017 fev 2017]; 4-40. Disponível em:

<http://www.cbcf.org/ontario/YourDollarAtWork/Advocacy/Pages/Screening-Its-About-Time-%28IAT%29.aspx>.