

Angelina Jolie: explorando risco em relação ao câncer de mama

Angelina Jolie: exploring risk in relation to breast cancer

Kellen Karenine Pinho de Medeiros ¹, Wendel Silva Issi ¹, Rosenelle Araujo ²,
Fabiane Kellem Oliveira dos Santos Cesário ³, Robert Pogue ⁴

Resumo

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais frequentes, ocupando o segundo lugar na população mundial. Já o câncer de ovário é o sétimo mais comum e representa 5% das neoplasias nas mulheres. Existem vários fatores de risco para esses tumores, como fatores reprodutivos, hormonais, nutricionais, e hereditários. Essas neoplasias estão relacionadas a alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, entre outros, que 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. Atualmente é possível realizar teste genético preditivo para detectar mutações genéticas, sendo geralmente feito em indivíduos com histórico de predisposição. Desde 2013 houve uma intensa divulgação na mídia da decisão da atriz norte-americana Angelina Jolie Pitt de realizar mastectomia preventiva, e em 2015 de realizar salpingo-ooforectomia devido ao risco de neoplasia, o que gerou dúvidas e expectativas na população em relação aos testes genéticos, à profilaxia e ao tratamento desses cânceres. É necessária uma avaliação precisa do câncer de mama e de ovário tanto nas mulheres assintomáticas quanto nas que o câncer já está manifestado, para que possam ser discutidas e esclarecidas as opções terapêuticas. Os médicos devem estar preparados para informar adequadamente os pacientes e obter adesão ao tratamento indicado em cada caso. Além disso, é fundamental que o médico entenda os fatores de risco para que os testes genéticos sejam realizados nos indivíduos apropriados, e os resultados interpretados corretamente.

Palavras chave: câncer de mama, câncer de ovário, teste genético, risco

Abstract

Breast cancer is one of the second most frequently occurring malignant neoplasia worldwide. Ovarian cancer is the seventh most common cancer, and represents 5% of neoplasias in women. Various risk factors are associated with these tumors, such as reproductive, hormonal, nutritional

1. Estudante de medicina da Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central - FACIPLAC

2. Médica Geneticista, OncoBrasília, Brasília

3. Médica Oncologista, Grupo Acreditar, Unidade Asa Sul, Brasília

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: kellen.faciplac@hotmail.com

Recebido em 11/02/2016

Aceito, após revisão, em 04/04/2016

and hereditary factors. These neoplasias are sometimes related to alterations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, among others, and these genes are involved in modifying cellular metabolism, principally through modulation of gene expression and of DNA repair pathways. Mutations facilitate the accumulations of errors in the genome and chromosomal instability, thereby increasing the risk of tumors. Currently it is possible to carry out predictive genetic tests in order to detect mutations in individuals with a recognized predisposition. Since 2013 there has been widespread coverage in the media of the decision of the north-American actress Angelina Jolie Pitt to undergo a preventive mastectomy, and later a bilateral oophorectomy due to her high risk of developing these cancers. These stories led to interest and uncertainty in the general population in relation to genetic tests, prophylaxis and treatment of these cancers. It is important to have a thorough evaluation of breast and ovarian cancer in asymptomatic and symptomatic women, so that therapeutic options can be discussed. Medical doctors should be prepared to adequately inform their patients of their options, and to ensure adherence to treatment regimes. Furthermore, it is important that the medical professional understands the risk factors so that genetic tests can be performed in the appropriate individuals, and the results correctly interpreted.

Keywords: Breast cancer, ovarian cancer, genetic test, risk

Introdução

Câncer de mama e de ovário

As neoplasias são caracterizadas pelo aumento celular desordenado resultante de alterações genéticas.¹ Estas alterações podem ser herdadas ou adquiridas, ou uma combinação das duas. O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais frequentes, ocupando o segundo lugar na população mundial.^{2,3} É o mais frequente na população feminina brasileira após os tumores de pele não melanoma.³ Já o câncer de ovário representa 5% das neoplasias nas mulheres, é o sétimo mais comum na América do norte e na maioria das regiões brasileiras desconsiderando o câncer de pele não

melanoma.^{3,4,5} O câncer de mama compõe a principal causa de morte por câncer entre as mulheres, tendo um número estimado de 1,7 milhões de casos e 521.900 mortes em todo o mundo no ano de 2012. Já o câncer de ovário teve um número estimado de 238.700 casos e 151.900 mortes em 2012.⁶

O diagnóstico do câncer de mama é realizado principalmente por meio da mamografia e do exame físico e o de câncer de ovário por meio de ultrassonografia, marcadores séricos e exame físico, sendo que tem um desenvolvimento inicial silencioso, o que o torna difícil para diagnóstico precoce.^{4,5} Atualmente têm sido realizado o diagnóstico molecular a fim de analisar as alterações de

DNA em genes supressores de tumor, como o *BRCA1* e *BRCA2*, sendo essa uma estratégia importante para prognóstico, diagnóstico precoce, aconselhamento genético e abordagem terapêutica.⁷

Em termos de tratamento, a quimioprofilaxia sistêmica é realizada por meio de medicamentos que visam reverter ou mesmo suprimir o processo de transição de uma lesão pré-maligna para um carcinoma invasor, no caso de neoplasia mamária.⁸ Tratamentos locais incluem radioterapia e procedimentos cirúrgicos. Opções cirúrgicas podem incluir a mastectomia profilática para diminuir o risco de câncer em portadores de mutação.⁹ Além disso, há estudos sobre alguns alimentos que poderiam ser funcionais na prevenção e no controle do câncer de mama, como os que contêm ômega 3, vitamina C e outros.¹⁰ Existem ainda pesquisas que estudam um efeito antiproliferativo da vitamina D nas mamas, mas esses dados ainda não tem comprovação científica controlada.¹¹

Desde 2013 houve uma repercussão na mídia em relação à decisão da atriz norte-americana Angelina Jolie Pitt de realizar mastectomia preventiva, e em 2015 de realizar salpingo-ooforectomia bilateral laparoscópica preventiva (retirada dos ovários e das tubas uterinas), o que gerou dúvidas e expectativas na população.¹²

Dessa maneira, é fundamental para os médicos e para as mulheres um conhecimento

amplo das opções terapêuticas existentes para o câncer de mama e para o câncer de ovário a fim de optarem pela melhor abordagem terapêutica para cada caso.⁷

Fatores de risco

Existem vários fatores de risco para esses tumores, como fatores reprodutivos, hormonais, nutricionais, hereditários (genéticos) no caso do câncer de mama, e fatores relacionados à reprodução, à amamentação, às cirurgias pélvicas, e à genética no câncer de ovário.^{4,13} Entender esses fatores é muito importante, sendo o fator genético imprescindível, visto que as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis pela maioria dos casos hereditários e são capazes de modular a susceptibilidade hereditária do organismo para câncer de mama e de ovário.¹⁴ A identificação de uma mutação patogênica em uma pessoa tem implicações fortes para aconselhamento genético de seus familiares: as portadoras de mutações desses genes têm risco de 35 a 85 % de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, em comparação de ~12% para a população geral.⁵

Entre 5 a 10% de todos os cânceres de mama tem fundo hereditário, sendo assim, o histórico familiar é um dos fatores de risco mais importantes.⁵ Cerca de 0,11% a 0,25% da população geral tem mutações nesses genes porém mutações de *BRCA1* e *BRCA2* existem em até 12,8% a 16% das famílias

Explorando risco em relação ao câncer de mama

com histórico familiar de câncer de mama ou de ovário.¹⁴ A Figura 1 descreve a porcentagem de envolvimento dos principais

genes associados às formas hereditárias de câncer de mama e de ovário.

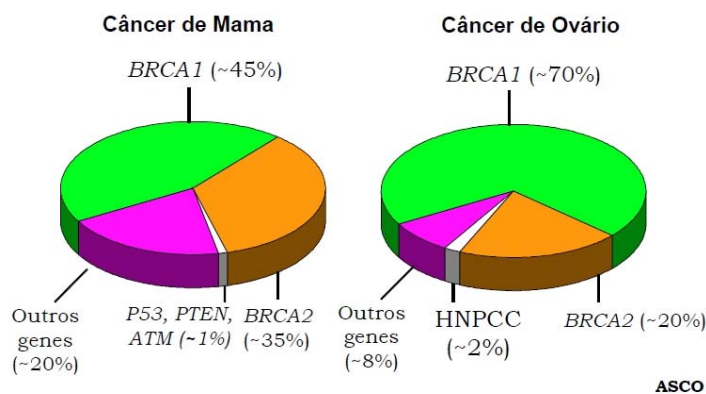


Figura 1- Principais genes associados às formas hereditárias de câncer de mama e de ovário. Ilustração adaptada de Ewald IP. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em Pacientes Brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários [dissertação].Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.

Etnia

Pode-se observar em algumas populações específicas níveis variáveis de alterações nos genes *BRCA*. Uma alta frequência de mutação ocorre geralmente devido ao efeito de fundador. O efeito de fundador refere à presença de uma ou mais mutações, originadas de um ancestral em comum, que ocorrem com alta frequência em uma determinada população. Esse efeito pode ser evidenciado em vários países diferentes.¹⁵

A população de judeus Ashkenazi é um exemplo desse efeito. Eles viviam em grupos isolados, ocasionando uma baixa variabilidade genética e a propagação de certas mutações, como as de *BRCA1* e *BRCA2*. Além disso, a população dos judeus diminuiu muito na época das diásporas e depois da Segunda Guerra Mundial, colaborando para a manutenção das mutações fundadoras. Pelo menos um quarto de todas as mulheres judias Ashkenazi com diagnóstico

de câncer de mama em idade precoce possuem mutações fundadoras.¹⁵

Efeitos de fundador têm sido relatados em vários outros países, ou em regiões e grupos étnicos específicos. Os efeitos populacionais também podem se manifestar em variação da frequência relativa de alterações de *BRCA1* em comparação com *BRCA2*.^{16,17}

BRCA1, BRCA2, e outros genes

A medicina foi muito impactada com os avanços tecnológicos, como a utilização da biologia molecular, o que possibilitou um estudo mais profundo do genoma humano. Isso gerou uma ampliação dos conhecimentos relacionados a doenças genéticas e também a possibilidade de diagnósticos precoces e tratamentos preventivos.^{7,8}

Dentro desse contexto, descobriu-se que as neoplasias são desencadeadas pela alteração genética. Geralmente, 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.⁸

Modificações nos mecanismos que controlam a divisão e a diferenciação das células alteram o funcionamento celular normal e podem ocasionar a formação de neoplasias.¹⁴ Entre os genes reguladores estão os protooncogenes, que regulam positivamente a proliferação celular, e os genes supressores de tumor, que podem

regular negativamente a proliferação (gatekeeper) ou produzir proteínas que mantêm a integridade do DNA (caretakers).¹⁴ Os gatekeepers inibem diretamente o crescimento do tumor ou promovem a sua destruição, pois têm capacidade de inibir divisão celular ou de induzir apoptose.^{18,19} Já os caretakers não são diretamente responsáveis pelo desenvolvimento de tumores, eles mantêm os outros genes aptos para suas funções, e sua inativação resulta em um aumento da ocorrência de mutações, facilitando a formação de neoplasias.^{18,19} Embora essa distinção exista, não pode ser utilizada de forma categórica, pois existem genes com características de ambos, como os *BRCA1* e *BRCA2*.¹⁹

O gene *BRCA1* é um gene supressor de tumor, que 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.⁸ 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.²⁰

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.¹⁴ Atualmente, a proteína BRCA1 foi associado a regulação da resposta celular a estrogênios.¹⁴

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 (Figura 2).¹⁵

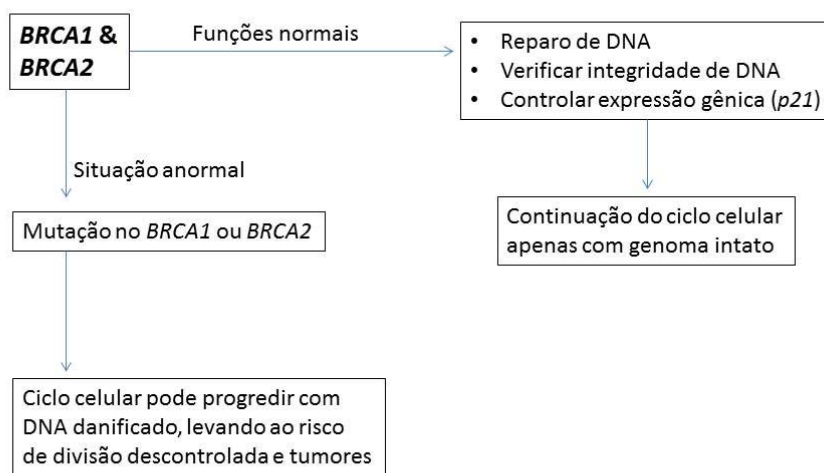


Figura 2- Modelo esquemático da função normal e das alterações decorrentes da mutação nos genes BRCA1 e BRCA2.

Além de um risco aumentado para câncer de mama e de ovário, os pacientes com mutação germinativa no *BRCA1* têm maior

frequência de câncer de tuba uterina, de próstata, de tumor de Wilms (tumor renal maligno mais comum da infância) e de câncer de mama

masculino.^{15,21} Já as mutações em *BRCA2* também podem estar presentes em outros tipos de câncer como tumores de vias biliares, bexiga, esôfago, pâncreas, próstata, estômago, sistema hematopoiético, cavidade oral, faringe e melanoma.¹⁵

O conceito de câncer hereditário é complexo, especialmente quando refere aos supressores de tumores. O que está herdado na verdade é um risco maior de desenvolver um tumor. A mulher que recebe um alelo mutado do gene *BRCA1* da mãe (por exemplo), ainda tem outro alelo normal que vem do pai, produzindo a proteína supressora de tumor. Neste caso, o tumor não é predeterminado, porém o risco está aumentado. A neoplasia ocorre quando o alelo normal sofre uma mutação em uma célula somática (exemplo do tecido mamário), levando a perda completa do funcionamento do gene, e perda da proteína BRCA1. Esse cenário é conhecido como a 'hipótese de dois *hits* de Knudsen', publicada em 1971. A hipótese fala que são necessários dois eventos (*hits*),- o primeiro *hit* sendo a mutação germinativa herdada de um genitor, e o segundo *hit* sendo a mutação somática que leva à inativação do segundo alelo.²²

A maior parte do risco familiar é atribuído aos genes *BRCA1* e *BRCA2*, mas existe uma parte com combinação de mutações em outros genes conhecidos e também em outros ainda desconhecidos.¹⁴ Entre esses outros genes estão o *TP53* e o

PTEN, que aumentam o risco de câncer de mama associado com outras síndromes cancerosas raras. Existem ainda muitos outros, como o *CHEK2*, *ATM*, *NBS1*, *RAD50*, *BRIP1* e o *PALB2*, que dobram o risco de câncer de mama quando têm mutações.²⁰ Os testes genéticos utilizam preferencialmente os genes *BRCA1* e *BRCA2* por serem os genes mais bem caracterizados, porém o gene *CHEK2* também pode ser utilizado, embora seja experimental e não usual.²³

Exame clínico e diagnóstico do câncer de mama

Os meios para detecção precoce do câncer de mama incluem o rastreamento e o diagnóstico precoce. O rastreamento consiste na implementação sistemática de exames, em populações assintomáticas, com a intenção de identificar mulheres com anormalidades que sugiram câncer, enquanto o diagnóstico precoce é a identificação de lesões em fases iniciais nas mulheres com algum sinal sugestivo de câncer. O exame clínico é essencial na detecção de lesões iniciais do câncer devendo ser realizado como parte do exame físico e ginecológico, e constitui a base para a solicitação de exames complementares. Ele deve contemplar a inspeção estática e dinâmica, palpação das axilas e palpação da mama com a paciente em decúbito dorsal. Os principais sinais e sintomas observados são: tumoração não dolorosa de limites irregulares, descarga papilar sanguinolenta, edema na pele

Explorando risco em relação ao câncer de mama

da mama (“casca de laranja”), retração da papila mamária, prurido na papila mamária, erosão da papila mamária e linfonodos axilares aumentados de tamanho. A classificação histológica das neoplasias de mama evidencia a grande diferença estrutural desses tumores, que são em sua maioria epiteliais. O câncer ductal invasor é o tipo mais comum.²⁴

Outra medida importante de detecção de alterações mamárias é o autoexame. Mesmo essa prática não contribuindo muito significativamente em populações em que as mulheres fazem consultas regulares e mamografia com periodicidade recomendada, em populações menos favorecidas nas quais o acompanhamento clínico é irregular, o autoexame deve continuar sendo recomendado e ensinado a fim de perceber alterações provocadas pelo câncer de mama ou como método de autoconhecimento do corpo.²⁴ Entre os métodos de diagnóstico por

imagem a mamografia é a mais utilizada para o screening e diagnóstico do câncer de mama.²⁵ Para a população geral em mulheres com mais de 50 anos e na população de risco como portadores de mutação em um dos genes *BRCA*- o *screening* é mais amplo. Atualmente é considerado o exame “Padrão Ouro” entre os realizados em mastologia, principalmente, por seu baixo custo, pela relativa acessibilidade e por sua comprovada eficácia em detectar lesões pequenas e impalpáveis ou em estados iniciais. Existem dois motivos para solicitar uma mamografia: mulheres com sinais ou sintomas de câncer de mama ou sempre que houver a necessidade de esclarecimento de dúvidas e como método de rastreamento em mulheres sem queixa ou alterações mamárias sugestivas de câncer de mama. A recomendação brasileira para rastreamento do câncer de mama segundo o INCA está descrita na Figura 3.²⁴

População-alvo e periodicidade dos exames

População-alvo	Periodicidade dos exames
Mulheres de 40 a 49 anos	Exame clínico das mamas (ECM) anual e, se alterado, mamografia diagnóstica
Mulheres de 50 a 69 anos	ECM e mamografia de rastreamento a cada 2 anos
Mulheres de 35 anos ou mais com risco elevado*	ECM e mamografia de rastreamento anual.

*História familiar de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama abaixo dos 50 anos de idade; história de pelo menos um parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com câncer de mama bilateral ou câncer de ovário em qualquer faixa etária; história de câncer de mama masculino; e diagnóstico histopatológico de lesão mamária proliferativa com atipia ou neoplasia lobular in situ.

Figura 3—População-alvo e periodicidade dos exames de mama. Ilustração adaptada de Controle do Câncer de mama: Documento de Consenso, 2004: www.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf

Na evolução da mamografia foi concebida pelo Colégio Americano de Radiologia uma sistematização denominada mundialmente BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) devido à necessidade de uma padronização dos laudos para facilitar a informatização e comparação dos resultados. Esta classificação é um instrumento de avaliação mamográfica mundialmente utilizado que estabelece riscos, prevê a evolução e orienta condutas.²⁴

A ultrassonografia, a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e o PET-CT não se firmaram como métodos de *screening* do câncer de mama. Entretanto, estes métodos são muito úteis como complementares da mamografia e no esclarecimento de dúvidas.²⁴ Além disso, atualmente têm sido realizado o diagnóstico molecular a fim de analisar as alterações de DNA em genes supressores de tumor, como o *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com risco aumentado, sendo essa uma estratégia importante para prognóstico, diagnóstico precoce, aconselhamento genético e abordagem terapêutica⁷.

Metástase no câncer de mama

Metástase é o termo utilizado para descrever a presença à distância de um tumor primário.²⁶ Para uma situação de metástase acontecer as células tumorais precisam invadir tecidos circundantes, entrar na

circulação sanguínea, entrar em leitos capilares de órgãos distantes, invadir o tecido hospedeiro e proliferar. Como pequenos tumores de menos de 2 mm de diâmetro já recebem um suprimento de sangue vascular, é possível que as células cancerosas se espalhem ao longo dos anos pelo corpo antes de serem detectados pela primeira vez.²⁷

Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com câncer da mama diagnosticados precocemente poderão ter recidiva com metástase em sítio distante dentro de até 3 anos após a detecção inicial do tumor primário em estágios agressivos da neoplasia. O risco de recorrência é influenciado pela fase na apresentação inicial e pela biologia do tumor. Alguns fatores de risco para a recorrência incluem o tamanho do tumor, o envolvimento ganglionar, o grau e a invasão linfovascular, Her-2 hiper-expresso, Ki 67 elevado e receptores de estrogênio e progesterona negativos.^{27, 28, 29}

Os pacientes com câncer de mama apresentam risco de sofrer metástase durante toda sua vida. A natureza heterogênea da metástase no câncer de mama dificulta não apenas a definição de seu tratamento, mas também a avaliação dos fatores de risco para sua ocorrência. Uma vez em metástase, as células do carcinoma mamário se desenvolvem em diversos órgãos.

Os locais mais comuns para a propagação metastática são ossos, pulmão, fígado e linfonodos.²⁷

Teste genético

Os avanços na área de Genética Molecular têm apresentado repercussões na estruturação do atendimento aos pacientes e de suas famílias, que devem levar em conta as implicações médicas, sociais e éticas envolvidas. A maior parte da sequência do DNA de qualquer indivíduo, por volta de 99,5%, é igual quando comparada com qualquer outro indivíduo³⁰. As diferenças na sequência de DNA entre indivíduos são chamadas de polimorfismos. Polimorfismos são geralmente definidos como variantes genéticas que estão presentes na população em uma frequência maior que 1%; variantes de sequência de DNA que estão presentes em uma frequência menor que 1% na população são geralmente chamados de mutação³¹. Testes genéticos tais como sequenciamento de DNA permitem determinar, de um modo mais preciso, as causas de doenças herdáveis, inclusive riscos de desenvolvimento de patologias tais como alguns cânceres.^{32,33}

Nas últimas décadas surgiu o sequenciamento de DNA, que é o processo de determinar a ordem das bases nitrogenadas (A, C, G e T)³³. O material para esse processo pode ser colhido de amostras de sangue, swab bucal, cabelo, tecido etc. O método de sequenciamento mais utilizado nos últimos

anos é o método dideoxy de Sanger³³. Entretanto, atualmente, técnicas de sequenciamento de nova geração, as NGS (do inglês: *Next Generation Sequencing*), e as técnicas de terceira geração, ainda em desenvolvimento, estão se destacando na identificação de mutações em cadeias de DNA. Estas plataformas permitem a análise simultânea de até milhares de fragmentos de DNA. Por exemplo, os genes relevantes ao câncer podem ser analisados todos de uma vez, com demora de apenas poucos dias, e custo relativamente baixo. O mesmo trabalho pelo sequenciamento de Sanger demoraria varias semanas, com custo muito mais alto.

O tipo de teste genético mais utilizado para verificar a existência de risco de câncer é chamado de teste gene preditivo. Ele é usado para procurar por mutações genéticas que podem colocar uma pessoa em risco de contrair uma doença, sendo geralmente feito em famílias com histórico de predisposição. Algumas alterações genéticas que levam ao câncer podem ser herdadas dos pais, mesmo a maioria não sendo. Apenas de 5% a 10% de todos os cânceres podem ser relacionados a uma alteração de genes hereditários que afetam fortemente o risco de certa pessoa desenvolver câncer. Um exemplo de teste preditivo é o que avalia alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma mulher com indicações de risco para câncer de mama³².

É importante ressaltar que havendo indicação de pesquisa para câncer mamário/ovariano, o teste inicial se faz no parente afetado. Caso sejam identificadas a(s) mutação(ões) nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, nesta situação, o teste pode ser oferecido a outros parentes não afetados. Desde 2012, por normativa da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) os planos de saúde são obrigados a cobrir os custos dos exames genéticos. Porém, para a efetiva liberação e cobertura o exame só pode ser solicitado por um geneticista.³⁴

Quem deve fazer o teste genético?

Geralmente existe um agente motivador para a procura de um teste genético, podendo ser por histórico de câncer na família, pacientes que já tiveram câncer no passado ou outras indicações. Ou seja, o teste genético é geralmente recomendado apenas para pessoas que têm alto risco, o qual deve ser considerado pelos seguintes motivos³²:

- Mulheres com câncer de mama com início precoce (abaixo de 50 anos);
- Pelo menos dois parentes de primeiro grau com câncer, especialmente se eles tiveram o mesmo tipo de câncer, ou câncer de mama com início precoce;
- Mulheres com câncer de mama 'tripla negativa';
- Mulheres com membro da família que tinha câncer de mama bilateral

- Pessoas que têm parente masculino com câncer de mama
- Pessoas de famílias onde tem membros com câncer de mama e do ovário no mesmo lado da família
- Histórico familiar ou pessoal de câncer ovariano
- Busca de uma mutação genética conhecida em um ou mais membros da família que já fizeram o teste genético;

Interpretação dos resultados

A interpretação correta do resultado de um teste genético é de alta importância. Existem diferentes possíveis cenários:

- (i) O teste é positivo, identificando uma mutação já relatada como variante patológica. Neste caso a mulher tem risco aumentado de câncer. A porcentagem de risco vai ser determinado pela geneticista baseado no tipo de mutação e o histórico familiar da paciente.
- (ii) A mutação patológica já foi identificada em outro membro da família, e o teste não identifica essa mutação na mulher testada. Neste caso, a mulher não recebeu a mutação patológica, e o risco dela desenvolver câncer de mama está reduzida, sendo perto do risco populacional.

(iii) A mulher (sem câncer) tem histórico familiar, mas ainda não foi identificada nenhuma mutação na família. O sequenciamento de *BRCA1* e *BRCA2* não revela alterações patológicas. Neste caso a mulher ainda tem risco maior do que a população geral (por causa do histórico familiar), mas não necessariamente chega a ser tão alta quanto o de mulheres com mutação patológica nos genes *BRCA*.

Conclusão

O câncer de mama, por ter alta prevalência na população mundial, representa um grave problema de saúde pública, principalmente nas mulheres. A presença dessa enfermidade muitas vezes compromete a auto-estima e o desenvolvimento social dos pacientes. Assim, é importante que o médico saiba que as variações dos genes explicam apenas uma parte do desenvolvimento de doenças. As mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por aproximadamente 5 a 10% da incidência de câncer de mama.

Dessa forma, é necessário reconhecer que um teste negativo não exclui a possibilidade de ocorrência de um tumor, o risco cai para perto do risco populacional, mas ainda não para 0%. Os testes genéticos possibilitam que os indivíduos com um aumento do risco genético possam tomar medidas preventivas, devendo ser observados

os fatores de risco para que o teste seja recomendado. Dentro desse contexto, o papel do médico é fundamental. Deve-se encontrar um equilíbrio entre os métodos já utilizados para a prevenção e abordagens apoiadas pela genômica a fim de oferecer a melhor opção terapêutica para cada paciente.

No caso da Angelina Jolie, o histórico familiar, junto com o teste genético levou a um alto risco de desenvolvimento de câncer de mama e/ou de ovário. Ela tomou a decisão de realizar cirurgias radicais, o que foi a decisão correta para ela. No entanto, cada caso, e cada paciente é diferente. É importante que o médico forneça todas as informações para que a paciente consiga chegar à sua própria decisão correta.

Referências

1. Inumaru LE, Silveira EA Da, Naves MMV. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Cad saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Esc Nac Saúde Pública*. 2011;27(7):1259–70.
2. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA De, Santos MLDM Dos. 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*. 2011;11(2):163–71.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da

- Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
4. Ristow CM, Yamamoto CT, Fávoro M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. *Rev bras cancerol.* 2006;52(2):185–95.
5. Berek JS. Tratado de Ginecologia. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2008
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.*2015;65(2):87–108.
7. Segal SL, Bittelbrunn AC, Biazús JV, Menke CH, Cavalheiro JÁ, Xavier NL, et al. Genética e câncer de mama. *Revista HCPA.* 2001;21(2):191–197.
8. Oliveira VM De, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(6):453–9.
9. Alvarenga M, Cotta AC, Dufloth RM, Schmitt FCDL. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(2):167-177.
10. Padilha PDC, Pinheiro RDL. O Papel dos Alimentos Funcionais na Prevenção e Controle do Câncer de Mama. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50(3):251–60.
11. Milani C. Efeito da vitamina D no perfil transcricional de cultura organotípica de câncer de mama [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
12. Jolie A. My medical choice. *New York Times* [Internet]. 2013[acesso em 2015 jul 15]. Disponível em: <http://i2-files.tv2net.dk/450/38119450-3a34246eaaf236d2118300c7d27c97b7.pdf>
13. Lopes A, Iyeyasu H, Lopes LF, Castro RMRPS, Almeida ES. *Oncologia para a Graduação.* Ribeirão Preto: Tecmedd; 2005.
14. Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 2005;51(4):325–30.
15. Ewald IP. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em Pacientes Brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários[dissertação].Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
16. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: Implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J.* 2010;1(3):397–412.
17. Weitzel JN, Lagos V, Blazer KR, Nelson R, Ricker C, Herzog J, et al. Prevalence of BRCA mutations and founder effect in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1666–71.
18. Deininger P. Genetic instability in cancer: caretaker and gatekeeper genes. *Ochsner J.* 1999;1(4):206–9.
19. Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol.* 2005;124 (1):S16-S28.

20. Walsh T, King MC. Ten Genes for Inherited Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2007;11(2):103–5.
21. Takamatu EE. Tumor De Wilms : características clínicas e cirúrgicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006
22. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–3.
23. Corporate Medical Policy. Genetic Testing for Colon Cancer Genetic Testing for Colon Cancer. 2014.
24. Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, Brito LXE, Soares LFM, et al. *Oncologia Básica*. 1. ed. Teresina, PI: Fundação Quixote; 2012.
25. Chein, MBC. et al. Rastreamento de Metástases no Pré-Operatório do Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 1998; 20(8):475-79.
26. Moraes FB, Daher S, Júnior RF. Tratamento das metástases vertebrais no câncer de mama. *Femina*. 2008; 36(3): 143-49.
27. Weigelt B, Peterse JL, Van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews cancer*. 2005; 5(8): 591-602.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005; 365:1687-1717.
29. Alanko A, Heinonen E, Scheinin T, Tolppanen EM, Vihko R. Significance of estrogen and progesterone receptors, disease-free interval, and site of first metastasis on survival of breast cancer patients. *Cancer*. 1985; 56:1696-1700.
30. Goldstein DB, Cavalleri GL. Understanding human diversity. *Nature*. 2005; 437:1241-42.
31. Schafer A, Hawkins JR. DNA variation and the future of human genetics. *Nature Biotechnology*. 1998;16:33-39.
32. American Cancer Society. Genetic Testing for Cancer: What You Need to Know. 2015. [Acesso em 23 Maio de 2015]. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002548-pdf.pdf>.
33. Santos WF, Oliveira MS, Romeiro LCTL, Cunha MAA. Sequenciamento de dna: métodos e aplicações. *Proceedings of Safety, Health and Environment World Congress*. 2013;13:139-41.
34. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. *Revista Medico Residente*. Curitiba: jul/set 2013.15(3):193-97.