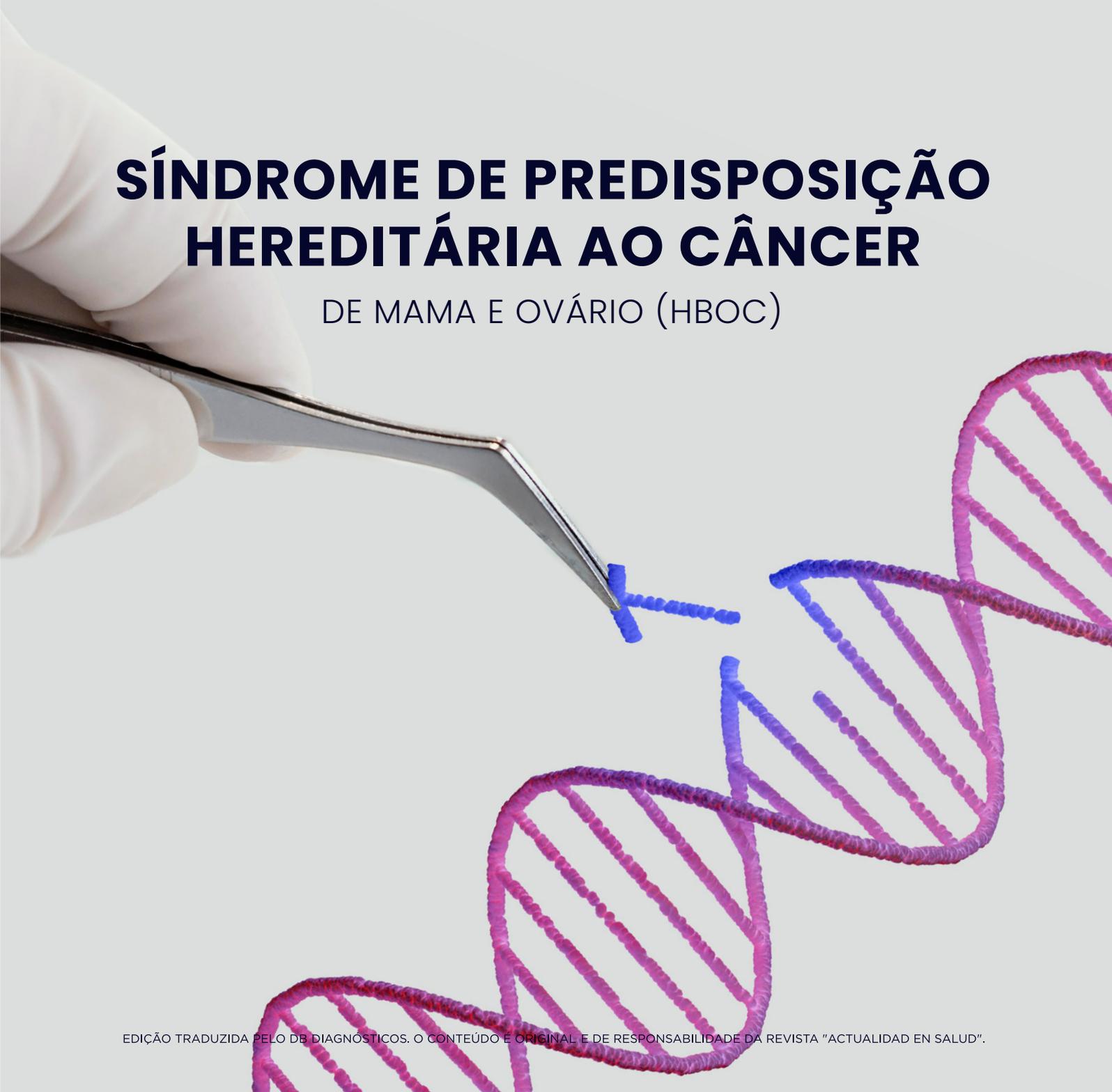




# SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

DE MAMA E OVÁRIO (HBOC)



# SUMÁRIO

- 02 DEFINIÇÃO
- 03 EPIDEMIOLOGIA
- 04 O QUE SÃO BCRA1 E BCRA2?
- 05 ETIOPATOGENIA
- 06 AVALIAÇÃO DE RISCOS E CONDUTAS
- 07 PREVENTIVAS
- 09 COMENTÁRIO FINAL



## ► Definição

O câncer de mama e o de ovário são dois cânceres muito comuns em mulheres no mundo todo. Uma fração desses cânceres é resultado de uma mutação hereditária, que predispõe as pessoas portadoras a desenvolvê-los. Essa condição é conhecida como Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC). As mutações que causam a HBOC são encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2. Os testes genéticos para detectar essas mutações foram incorporados à prática oncológica em centros especializados para fornecer diagnóstico molecular para o paciente afetado e seus familiares em possível risco.

- A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define uma mulher como de alto risco para HBOC se ela:
  - Foi diagnosticada com câncer de mama antes dos 30 anos de idade;
  - Foi diagnosticada com câncer de mama ou ovário, e há dois ou mais casos com o mesmo diagnóstico na família;
  - Foi diagnosticada com câncer de mama ou de ovário antes dos 50 anos de idade e tem irmã, mãe ou filha com o mesmo diagnóstico antes dos 50 anos de idade;
  - Tem um parente de primeiro grau com uma mutação BRCA1 ou BRCA2 conhecida.

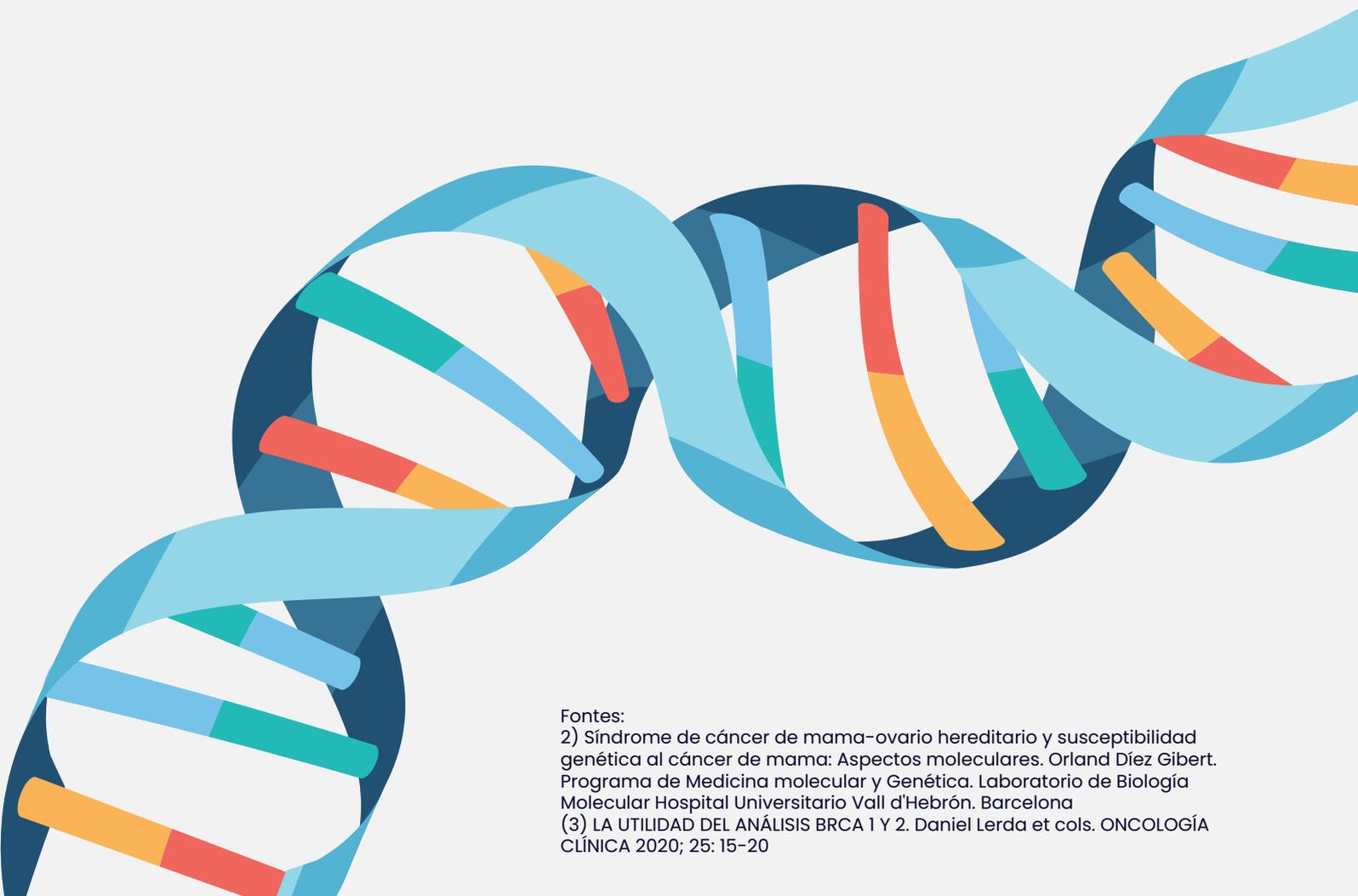
Fontes:

(1) Perfil Genético en Síndrome Hereditario de Câncer de Mama y Ovario. Ana Lucía Yáñez-Félix. DOI:10.13140/RG.2.2.21234.12489

## ► Epidemiologia

O maior fator de risco conhecido é o histórico familiar da doença. O risco relativo de câncer de mama (CM) é maior em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos. Estudos epidemiológicos mostram que o risco de CM é dobrado em parentes de primeiro grau de mulheres com CM, enquanto o câncer de ovário (CO) é triplicado em parentes com a doença em comparação com mulheres sem histórico familiar. Os dois tipos de malignidade compartilham fatores etiológicos, pois o risco de desenvolver CM é maior em mulheres com CO e vice-versa, e fazem parte da mesma síndrome de câncer familiar.

Os casos hereditários estão associados a mutações germinativas em genes envolvidos na detecção e reparação de danos no DNA. As famílias com mutações nesses genes geralmente têm vários membros afetados, e os portadores de mutações BRCA1 têm de 70 a 80% de chance de desenvolver câncer de mama, enquanto o risco de desenvolver câncer de ovário é de 40%. Da mesma forma, os portadores da mutação BRCA2 têm um risco de 40 a 84% de desenvolver câncer de mama e um risco de 11 a 27% de desenvolver câncer de ovário.



Fontes:

2) Síndrome de câncer de mama-ovario hereditario y susceptibilidad genética al cáncer de mama: Aspectos moleculares. Orland Díez Gibert. Programa de Medicina molecular y Genética. Laboratorio de Biología Molecular Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona  
(3) LA UTILIDAD DEL ANÁLISIS BRCA 1 Y 2. Daniel Lerda et cols. ONCOLOGÍA CLÍNICA 2020; 25: 15-20

## ► O que são BCRA1 e BCRA2?

Ambos são genes que produzem proteínas para reparar danos existentes no DNA. Cada pessoa herda duas cópias de cada um desses genes: uma da mãe e outra do pai. O BRCA1 e o BRCA2 também são conhecidos como genes supressores de tumor, pois as mutações nesses genes podem levar ao câncer.(4)



O mecanismo envolvido no reparo do DNA é um processo de recombinação homóloga que mantém a estabilidade genômica. Quando a sua função é interrompida, ocorre instabilidade genômica, que, juntamente com um ambiente carcinogênico dependente de hormônios, contribui para a transformação das células mamárias em células neoplásicas.(5) As pessoas que herdam variantes prejudiciais em um desses genes não só têm um risco aumentado de câncer, especialmente câncer de mama e de ovário, como também tendem a desenvolver câncer. As pessoas que herdam uma variante prejudicial em BRCA1 e BRCA2 também tendem a desenvolvê-lo em uma idade mais jovem do que a população em geral.

Mesmo que uma pessoa herde uma variante prejudicial do BRCA1 ou BRCA2 de um dos seus pais, ela também herda uma cópia normal desse gene do outro pai. Isso ocorre porque, na maioria dos casos, os embriões com uma variante prejudicial de ambos os pais não se desenvolvem. Entretanto, ao longo da vida dessa pessoa, a cópia normal pode se perder ou ser alterada em algumas células do corpo. Essa alteração é chamada de mutação somática. Às vezes, quando as células não têm o gene BRCA1 ou BRCA2 funcionando, a ausência de proteínas de reparo do DNA leva à multiplicação descontrolada de células que se tornam neoplásicas.

As variantes prejudiciais de BRCA1 e BRCA2 também aumentam o risco de outros tipos de câncer, como o câncer de trompa de Falópio e o câncer peritoneal primário. Os homens com variantes no BRCA2 e, em menor grau, com variantes no BRCA1, também têm um risco maior de câncer de mama e de próstata.

A probabilidade de ter uma mutação herdada de BRCA1 ou BRCA2 varia em populações específicas. Embora a prevalência na população em geral seja de cerca de 0,2% a 0,3%, cerca de 2,0% das pessoas de ascendência judaica asquenazis carregam variantes prejudiciais em um desses dois genes, chamadas mutações fundadoras. Outras populações, como a norueguesa, a holandesa e a islandesa, também carregam essas mutações.(4)

Fontes:

4) Mutaciones en el gen BRCA: el riesgo de cáncer y los pruebas genéticas. NIH: INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

(5) Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Reiko Yoshida. Breast Cancer (2021) 28:1167–1180

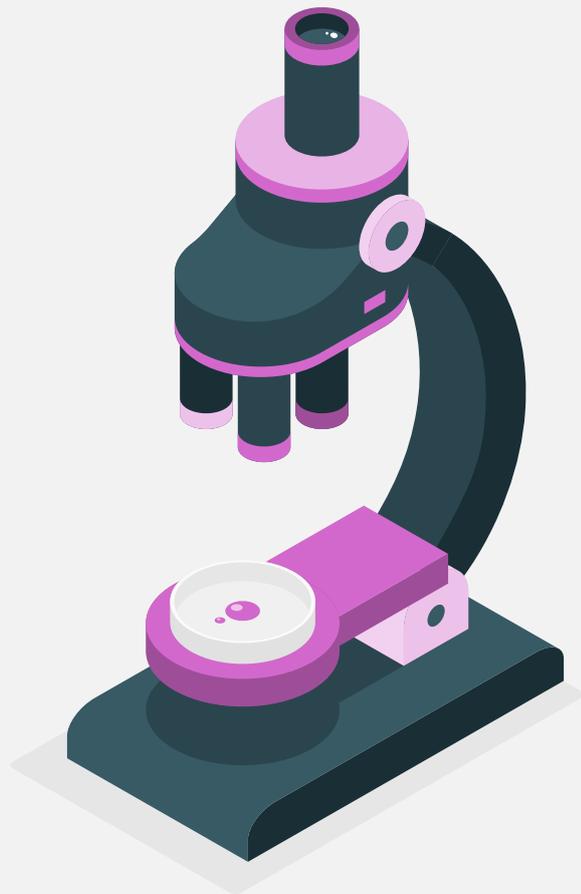
## ► Etiopatogenia

Em torno de 90% dos casos de HBOC são causados por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Sua herança é autossômica dominante. Os BRCA são genes supressores de tumores cujas proteínas interagem em funções críticas dos mecanismos de reparo do DNA no ciclo celular, no controle da proliferação celular e na estabilidade genômica, especificamente em células ovarianas e mamárias.

Os portadores de mutação BRCA1 que desenvolvem câncer de mama geralmente apresentam carcinoma ductal invasivo de alto grau triplo-negativo, enquanto no BRCA2 o espectro de características histológicas é amplo. No caso do câncer de ovário, predomina o carcinoma seroso de alto grau. Como portador, o risco de câncer de mama ao longo da vida é de 60% a 80% e o de câncer de ovário é de 20% a 40%.

### O processo de tumorigênese segue a hipótese de dois *hits*:

- **Primeiro *hit*:** uma mutação germinativa patogênica dos genes BRCA1 ou 2.
- **Segundo *hit*:** inativação somática do segundo alelo não mutado.



Fontes:

(6) Perfil Genético en Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario. na Lucía Yáñez-Félix. DOI:10.13140/RG.2.2.21234.12489

(3) LA UTILIDAD DEL ANÁLISIS BRCA 1 Y 2. Daniel Lerda et cols. ONCOLOGÍA CLÍNICA 2020; 25: 15-20

## ► Avaliação de risco e condutas preventivas



Recomenda-se a avaliação de risco e o aconselhamento genético para discutir os benefícios e as limitações dos testes genéticos, o risco de desenvolver câncer, a detecção precoce e as intervenções profiláticas, o aconselhamento reprodutivo e o apoio ao bem-estar emocional da paciente em risco.

### **Os critérios de triagem para testes genéticos, independentemente do histórico familiar, são:**

- Mulheres com câncer de mama e ovário síncrono ou metassíncrono.
- Câncer de mama em mulheres com menos de 40 anos de idade.
- Câncer de mama bilateral com diagnóstico do primeiro tumor antes dos 50 anos de idade.
- Câncer de mama triplo-negativo em mulheres com menos de 60 anos de idade.
- Câncer de ovário epitelial, diferenciado e não mucinoso.
- Ancestralidade com mutações fundadoras.
- Mutação somática de BRCA detectada em qualquer tumor.

### **O histórico familiar deve incluir dois ou mais parentes próximos com qualquer combinação dos seguintes achados de alto risco:**

- Câncer de mama bilateral em mulheres com menos de 60 anos de idade.
- Câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos de idade e câncer de próstata ou de pâncreas em pessoas com menos de 60 anos de idade.
- Câncer de mama masculino.
- Câncer de mama e de ovário.
- Câncer de mama que ocorre duas vezes antes dos 50 anos de idade.



Fontes:

(7) SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). S.González Santiago. Clinical and Translational Oncology (2020) 22:193–200

Os estudos sobre câncer de mama e de ovário hereditários devem determinar não apenas o risco de desenvolver uma neoplasia, mas também o tratamento a ser seguido, a prevenção de futuros tumores e a adoção de medidas preventivas nos membros da família.

As alterações genéticas são frequentes em grupos que estão, ou estiveram, isolados geográfica ou culturalmente. Nesses casos, um ou mais dos ancestrais abrigavam o gene alterado. Isso é conhecido como efeito fundador ou variante e tem sido relatado em diferentes regiões e grupos étnicos.

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Rede Nacional Oncológica Integral) tem critérios para testes genéticos de BRCA1 e BRCA2. **Ela recomenda uma avaliação de risco para indivíduos que apresentem um dos seguintes fatores:**

- Um parente consanguíneo com uma variante prejudicial possível ou confirmada em qualquer um desses genes.
- Histórico pessoal ou familiar de câncer com determinadas características (diagnóstico de câncer em idade jovem, determinados tipos de câncer, pessoas com dois ou mais diagnósticos de câncer ou famílias com vários casos de câncer).
- Distúrbios hereditários específicos de predisposição ao câncer (como a síndrome de Cowden, a síndrome de Peutz-Jeghers, a síndrome de Li-Fraumeni ou a anemia de Fanconi).

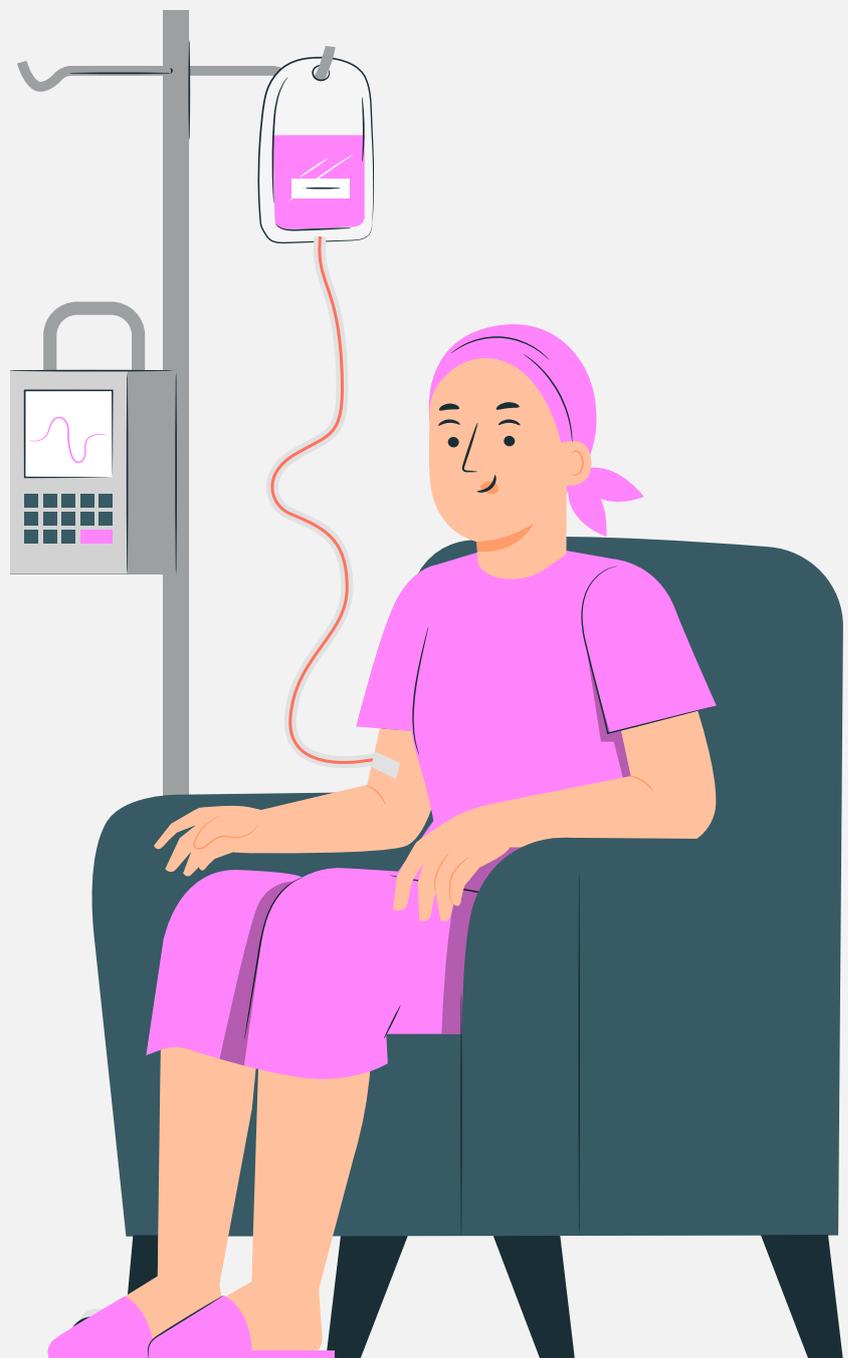
A American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) recomenda que todas as mulheres diagnosticadas com câncer de ovário epitelial façam o teste genético para os genes hereditários BRCA1, BRCA2 e outros genes de predisposição ao câncer de ovário, independentemente das características clínicas da doença ou do histórico familiar.

**Com relação a certas terapias específicas para o SCHMO, é interessante observar:**

- 1 O advento dos inibidores de PARP ((Poli (ADP-ribose) polimerase)), proteínas que funcionam como equipes de reparo quando uma célula sofre danos no DNA, impede que as proteínas realizem suas tarefas de reparo. O resultado é que as células cancerosas acumulam quebras em seu DNA e perdem a capacidade de se dividir e multiplicar. Os pesquisadores descobriram que os inibidores da PARP podem ser particularmente eficazes contra cânceres com determinadas mutações, entre elas BRCA1/2. Isso ocorre porque essas células já têm uma capacidade prejudicada de reparar danos ao DNA; o inibidor de PARP dá o segundo golpe fatal na célula cancerosa.
- 2 Diante de um risco elevado de desenvolver câncer de mama na glândula contralateral, as pacientes portadoras de mutações nos genes BRCA1/2: 40 e 26%, respectivamente, em um estudo prospectivo de 20 anos, uma mastectomia bilateral profilática deve ser considerada.

3

O uso de radioterapia em pacientes com mutações nos genes BCRA1/2 foi sugerido como uma possível fonte de carcinogênese, mas isso não foi claramente estabelecido. Por esse motivo, recomenda-se o rastreamento mamográfico dessas pacientes a partir dos 25 anos de idade.



## ► Comentário final

A prevalência do câncer de mama e de ovário e a possibilidade de detecção precoce, tratamento oportuno e redução de risco em pacientes de alto risco tornam o perfil genético uma questão de saúde pública com a oportunidade de reduzir a mortalidade e, portanto, deve ser incluído nos serviços de saúde, na prática diária, no treinamento de clínicos gerais e especialistas e como parte da cultura de prevenção.



Fontes:  
(9) Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2016;67(1):36.



**ATUALIDADE**  
**EM SAÚDE**  
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO  
DA AMÉRICA LATINA