



Oncogenética e câncer de mama



Andreza Souto

Médica oncologista e oncogeneticista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Leandro Jonata de Carvalho Oliveira

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Marcela Bulcão

Médica oncologista e oncogeneticista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

O genoma humano é formado por ácido desoxirribonucleico (DNA), organizado em 46 cromossomos, incluindo 22 pares autossômicos e dois cromossomos sexuais (XX ou XY). Cada indivíduo herda 23 cromossomos de cada um dos pais. Dentro do genoma, encontramos entre 20 mil e 25 mil genes codificadores, que são as unidades básicas de informação genética responsáveis pela produção de proteínas. Um gene é uma sequência específica de DNA que contém as instruções para a síntese de uma proteína¹⁻³.

O dogma central da Biologia Molecular descreve o fluxo de informação genética dentro de uma célula³. Esse processo se inicia com a transcrição, na qual a informação contida no DNA é copiada para o RNA mensageiro (mRNA). Em seguida, durante a tradução, o mRNA é lido por ribossomos no citoplasma para sintetizar proteínas, que desempenham diversas funções essenciais no organismo. Assim, o DNA é transcrito em RNA, que é traduzido em proteína, formando a base do funcionamento celular e da expressão genética³.

2. Câncer como uma doença genética

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado e pela divisão das células, que podem invadir e danificar os tecidos circundantes. Ele é essencialmente uma doença genética, resultante de alterações no DNA que afetam os genes reguladores do ciclo celular e de apoptose (morte celular programada). Essas alterações genéticas podem ser classificadas em dois tipos principais: mutações somáticas e germinativas.

Mutações germinativas

As mutações germinativas estão presentes nas células germinativas (óvulos e espermatozoides) e, portanto, podem ser hereditárias. Isso significa que essas mutações podem ser passadas de uma geração para outra, aumentando o risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer em famílias. Exemplos de genes que, quando mutados, aumentam o risco hereditário de câncer incluem BRCA-1 e BRCA-2, associados ao câncer de mama e ao de ovário.

Mutações somáticas

As mutações somáticas, por outro lado, ocorrem nas células somáticas (todas as células do corpo exceto as germinativas) e não são herdadas. Essas mutações acontecem ao longo da vida de um indivíduo, devido a fatores como exposição a radiações, substâncias químicas cancerígenas (carcinógenos) ou erros na replicação do DNA. As mutações somáticas são responsáveis pela maioria dos casos de câncer e podem levar à formação de tumores em qualquer parte do corpo.

A distinção entre esses dois tipos de mutações é crucial para o entendimento da predisposição ao câncer, bem como para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de prevenção e de tratamento. As mutações germinativas indicam um risco hereditário que pode ser monitorado em famílias, enquanto as mutações somáticas ressaltam a importância da prevenção e do controle de fatores ambientais que podem danificar o DNA. Muitas dessas mutações são utilizadas como biomarcadores para terapias-alvo⁴⁻⁶.

3. Predisposição hereditária ao câncer de mama

Os cânceres humanos estão ligados a fatores ambientais (mutações somáticas) em 70% a 80% dos casos, enquanto 10% a 15% estão relacionados a alterações genéticas germinativas e hereditárias. As síndromes de câncer hereditário seguem um padrão de herança mendeliana autossômica dominante, com 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo. Essas síndromes possuem taxa de penetrância, indicando o risco que os portadores das mutações têm de desenvolver a doença. Os genes associados ao câncer de mama hereditário são classificados em alto risco ($RR \geq 5$), risco moderado ($1,5 < RR < 5$) e baixo risco ($RR \leq 1,5$)⁷.

Os genes BRCA-1 e BRCA-2 são responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário, dependendo da população. No Brasil, a maioria dos estudos foca nas análises dos genes BRCA-1, BRCA-2 e TP53. A variante TP53 R337H é particularmente comum nas regiões Sul e Sudeste, representando cerca de 70% das mutações em TP53 e associada a 1,5% de todos os casos de câncer de mama no Brasil^{8,9}.

Um estudo recente do Breast Cancer Association Consortium encontrou fortes evidências de que variantes que geram proteínas truncadas em nove genes estão associadas ao risco de câncer de mama. As variantes truncadas em BRCA-1,



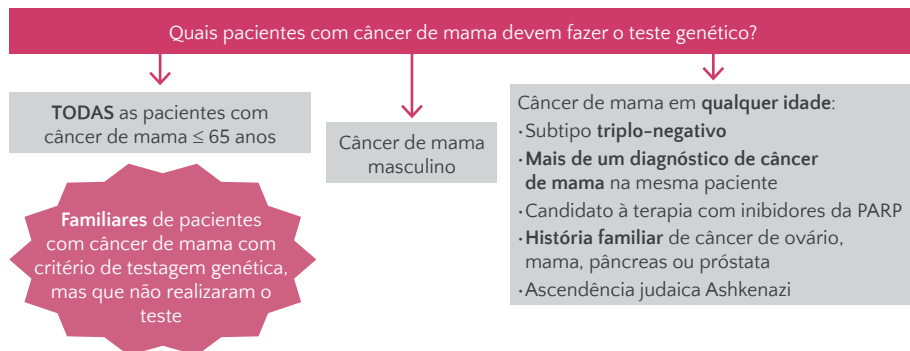
BRCA-2 e PALB2 são classificadas como de alto risco, enquanto variantes em ATM, BARD1, CHEK2, RAD51C e RAD51D são consideradas de risco moderado. Variantes em ATM e CHEK2 estão mais associadas a câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo, enquanto variantes em BARD1, BRCA-1, BRCA-2, PALB2, RAD51C e RAD51D estão mais associadas ao câncer de mama RH negativo¹⁰.

4. Critérios para testagem genética

Identificar os pacientes com câncer de mama que podem ser portadores de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer é essencial para um manejo adequado e personalizado da doença. Segundo as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2024), devemos considerar a indicação de testagem genética para as pacientes com histórico familiar significativo de câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata; diagnóstico de câncer de mama abaixo dos 50 anos; câncer de mama triplo-negativo independentemente da idade; câncer de mama bilateral; e câncer de mama inicial de alto risco ou câncer de mama metastático com critérios para utilização de inibidores de PARP no cenário adjuvante ou para tratamento da doença avançada¹¹.

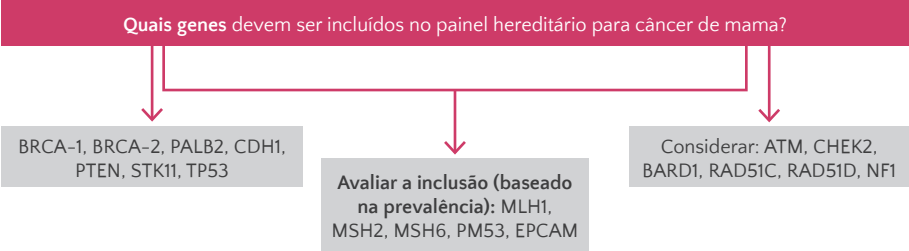
A American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicou novas diretrizes ampliando a recomendação de testagem genética para todas as mulheres com câncer de mama abaixo dos 65 anos¹². Essa mudança se baseia em evidências de que há sensibilidade para detecção de variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) nos genes de alta penetrância. A ampliação visa a melhorar a detecção precoce, permitindo intervenções mais eficazes e personalizadas para pacientes e seus familiares em risco¹³.

Figura 1. Critérios para testagem genética para câncer hereditário em pacientes com história pessoal e/ou familiar de câncer de mama^{11,12}



Esses critérios não são utilizados pelo Rol da ANS para cobertura do teste pelo seguro-saúde

Figura 2. Seleção dos genes que devem ser analisados e considerados em um painel genético germinativo para pacientes com câncer de mama¹⁴



5. Síndromes de câncer de mama e de ovário hereditário

Tabela 1. Características, riscos e manejo das síndromes de alta e moderada penetrância em câncer de mama e de ovário hereditário¹¹

Gene	Herança	Pene-trância	Câncer de mama				Câncer epitelial de ovário		Riscos adicionais
			Risco absoluto vital	Risco contra-lateral	Rastrea-mento	Cirurgia redutora de risco	Risco absoluto vital	Cirurgia redutora de risco	
BRCA-1	Autossô-mica do-minante	Alta	70%	30%-40% em 20 anos	≥ 25 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	39%-58%	Reco-men-dada (35-40 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas; próstata
BRCA-2	Autossô-mica do-minante	Alta	70%	25% em 20 anos	≥ 25 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	13%-29%	Reco-men-dada (40-45 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas; próstata; melanoma
TP53	Autossô-mica do-minante	Alta	> 60%	18%-49% em dez anos	≥ 20 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Sarco-ma; SNC; adrenal; colorretal; gástrico; melanoma; próstata
PTEN	Autossô-mica do-minante	Alta	40%-60%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Tireoide; colorretal; endomé-trio; retal
CDH1	Autossô-mica do-minante	Alta	41%-60%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMG	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Gástrico



Gene	Herança	Pene-trância	Câncer de mama				Câncer epitelial de ovário		Riscos adicionais
			Risco absoluto vital	Risco contra-lateral	Rastrea-mento	Cirurgia redutora de risco	Risco absoluto vital	Cirurgia redutora de risco	
STK11	Autossô-mica do-minante	Alta	32%-54%	?	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Discutir como opção	Sem asso-ciação definida	NA	Pâncreas; tumor do cordão sexual; colorretal
PALB2	Autossô-mica do-minante	Alta	41%-60%	5%-8% em dez anos	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Discutir como opção	3%-5%	Consi-deração (45-50 anos)	Câncer de mama masculino; pâncreas
CHEK2	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-40%	6%-8% em dez anos	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Colorretal; tireoide (?); renal (?); próstata (?)
ATM	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-30%	4%	≥ 30 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	2%-3%	Evi-dência insufi-ciente	Pâncreas; próstata
NF1	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	20%-40%	?	30-50 anos: RM de mamas; ≥ 30 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Tumor maligno de bainha neural; GIST; neurofibromas simples e plexiformes
BARD1	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	?	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	Sem asso-ciação definida	NA	Sem associação definida
RA-D51C	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	< 2%	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	10%-15%	Reco-men-dada (45-50 anos)	Sem associação definida
RA-D51D	Autossô-mica do-minante	Mo-dera-da	17%-30%	< 2%	≥ 40 anos: RM de mamas; ≥ 40 anos: MMC	Evidência insufi-ciente; considerar história familiar	15%-20%	Reco-men-dada (45-50 anos)	Sem associação definida

RM = ressonância magnética; MMC = mamografia

6. Câncer de mama masculino

O câncer de mama masculino representa 1% dos casos de câncer de mama, sendo uma indicação absoluta para a investigação de predisposição hereditária. Os principais fatores de risco incluem idade avançada, obesidade, doença hepática grave, alterações testiculares (como orquite, epididimite e criptorquidia), história familiar de câncer de mama, síndrome de Klinefelter (com aumento de risco de 20 a 50 vezes) e mutações germinativas. Os genes mais frequentemente associados ao câncer de mama masculino são BRCA-2 (cerca de 7%), ATM, CHEK2, PALB2 e BRCA-1 (todos com cerca de 1%)¹⁵.

7. Métodos de sequenciamento para diagnóstico de síndromes de câncer hereditário

Tabela 2. Principais metodologias utilizadas no diagnóstico de síndromes de câncer hereditário¹⁶

Método	Descrição
Sequenciamento de Sanger	Desenvolvido na década de 1970, é particularmente útil para confirmar variantes detectadas por outras técnicas e para o sequenciamento de regiões genômicas menores, como pesquisa de mutação pontual familiar já conhecida
Sequenciamento de nova geração (NGS)	Revolucionou a genética clínica ao permitir o sequenciamento paralelo de milhões de fragmentos de DNA, possibilitando a análise de múltiplos genes simultaneamente. Vantajoso para síndromes de câncer hereditário envolvendo múltiplos genes de risco (BRCA-1, BRCA-2, TP53 e PTEN). Oferece maior acurácia na detecção de mutações pontuais, pequenas inserções e deleções, assim como possui capacidade de detecção de variações do número de cópias (CNVs) com uma análise de bioinformática calibrada para essa finalidade
Variações no número de cópias (CNVs) e MLPA	CNVs são grandes segmentos de DNA duplicados ou deletados, não detectados adequadamente pelo sequenciamento de Sanger ou NGS com uma análise de bioinformática não calibrada para essas análises. A técnica de amplificação de sondas múltiplas dependente de ligação (MLPA) é usada para detectar CNVs com alta sensibilidade e especificidade



Aplicação clínica

Na prática clínica, a tecnologia de NGS com uma análise de bioinformática calibrada para a detecção de CNVs oferece uma abordagem abrangente para o diagnóstico genético de síndromes de câncer hereditário¹⁶.

8. Recomendações para o manejo de pacientes portadores de síndrome de câncer de mama e de ovário hereditário

Cirurgia redutora de risco para as mamas

Tabela 3. Recomendações referentes à cirurgia mamária redutora de risco¹¹

Categoria	Manejo
Genes de alto risco (BRCA-1 e BRCA-2)	• Cirurgia mamária redutora de risco oferece a vantagem de redução do risco de segundo primário ipsilateral e contralateral, e com potencial ganho de sobrevida câncer específica para pacientes portadoras de mutação no BRCA-1 • Fatores que devem ser considerados: idade jovem ao primeiro diagnóstico, expectativa de vida, comorbidades, histórico familiar, prognóstico de outra malignidade (por exemplo: câncer de ovário) e capacidade de rastreamento de alto risco com ressonância magnética das mamas • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese
TP53 (síndrome de Li-Fraumeni)	• Oferecer mastectomia unilateral e/ou redutora de risco uni ou bilateral com o intuito de evitar radioterapia adjuvante, minimizando os riscos de novos tumores induzidos por radiação • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese
Genes de moderado risco	• Decisão sobre cirurgias das mamas não deve ser baseada exclusivamente na presença da mutação – A consideração de cirurgia mamária redutora de risco deve ser baseada na idade do diagnóstico e no histórico familiar • Pacientes que não realizarem cirurgia mamária redutora de risco devem realizar rastreio de alto risco com ressonância magnética das mamas e mamografia anuais, com consideração de mamografia com tomossíntese

Cirurgia redutora de risco para os ovários

Tabela 4. Recomendações referentes à cirurgia redutora de risco para os ovários¹¹

Critério	Detalhes
Indicação	• Mutações em BRCA-1: entre 35 e 40 anos • Mutações em BRCA-2: entre 40 e 45 anos
Redução de risco	• Câncer de ovário: -80% • Câncer de mama: BRCA-1, -56%; BRCA-2, -43%
Reposição hormonal	• Segurança demonstrada em mulheres portadoras de mutação de BRCA-1 ou BRCA-2, sem histórico prévio de câncer de mama, por curta duração
Tipo de terapia hormonal	• Estrogênio isolado para mulheres histerectomizadas • Terapia combinada de estrogênio e progestágeno para as não histerectomizadas

Hormonioterapia profilática

O uso de tamoxifeno profilático é uma estratégia de redução de risco de câncer de mama em pacientes que apresentam risco maior que 1,67% em cinco anos pelos modelos de cálculo de risco. Os dados são escassos para pacientes portadoras de variantes germinativas em genes de alta e moderada penetrância¹⁷.

Terapias-alvo de platina e iPARP

A identificação de uma VP ou VPP nos genes BRCA-1 e BRCA-2 são importantes não apenas para fornecer aconselhamento genético individual e familiar, mas também apresenta impacto terapêutico na doença inicial de alto risco e na doença metastática. Essas opções incluem o uso de platina nos esquemas de quimioterapia (QT) e inibidores da PARP (iPARP)¹⁸. Além disso, outros genes envolvidos na via de reparo por recombinação homóloga, tais como PALB2, estão mostrando resultados promissores como alvos para o uso de iPARP¹⁹.

Oncofertilidade

Estudos mostram que mulheres com mutações BRCA-1 apresentam níveis mais baixos de hormônio antimülleriano (AMH), um marcador da reserva ovariana, em comparação com mulheres sem essas mutações. A associação é menos clara para mutações em BRCA-2, mas também é um ponto de preocupação²⁰. Mulheres com mutações BRCA-1 ou BRCA-2 devem ser aconselhadas a considerar a preservação da fertilidade o mais cedo possível. Opções como a criopreservação de oócitos ou embriões podem ser discutidas antes do início do tratamento oncológico²¹.



Prevenção e hábitos de vida

A promoção de determinados hábitos de vida está associada com a prevenção do câncer de mama em indivíduos da população em geral e potencialmente em indivíduos portadores de variantes patogênicas de risco. Entre tais hábitos, podemos destacar⁷:

Atividade física regular: incentivar a prática de exercícios físicos de forma consistente para melhorar a saúde geral e reduzir o risco de câncer.

Controle de peso: manter um peso saudável por meio de dieta equilibrada e atividade física.

Limitação do consumo de álcool: reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas para diminuir os fatores de risco associados ao câncer.

Incentivo à amamentação: promover a amamentação como medida preventiva adicional contra o câncer de mama.

Discussão sobre anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal: avaliar cuidadosamente a duração e os riscos do uso de anticoncepcionais e terapias hormonais, considerando os potenciais impactos na saúde.

Aconselhamento pré-natal: oferecer orientação e discussões sobre aconselhamento genético pré-natal para pacientes portadoras de mutações genéticas, visando a informar sobre os riscos e as opções disponíveis.

FICA A DICA!

- De 10% a 15% dos casos de câncer de mama estão relacionados a alterações genéticas germinativas e hereditárias. Os genes BRCA-1 e BRCA-2 são responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário. No Brasil, a maioria dos estudos foca nas análises dos genes BRCA-1, BRCA-2 e TP53.
- Identificar os pacientes com câncer de mama que podem ser portadores de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer é essencial para um manejo adequado e personalizado da doença. A ASCO publicou novas diretrizes, ampliando a recomendação de testagem genética para todas as mulheres com câncer de mama abaixo dos 65 anos.

- Os genes que devem ser incluídos são: BRCA-1, BRCA-2, PALB2, CDH1, PTEN, STK11 e TP53. Pode-se incluir também: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C, RAD51D e NF1.
- A partir da identificação de uma paciente com variante patogênica, essa paciente e sua família devem ter orientação adequada sobre aconselhamento genético e estratégias de redução de risco, seja com cirurgias profiláticas, uso de medicações e medidas não farmacológicas.

Referências

1. Cell Biology by the Numbers. How many genes are in a genome? [Internet] Acesso em: 8 ago 2024. Disponível em: <<https://book.bionumbers.org/how-many-genes-are-in-a-genome>>.
2. Salzberg SL. Open questions: how many genes do we have? BMC Biol. 2018;16(1):94.
3. Biology Genius. The central dogma. [Internet] Acesso em: 8 ago 2024. Disponível em: <<https://genius.com/Biology-genius-the-central-dogma-annotated>>.
4. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol. 2016;2(4):482-90.
5. Carroll JC, Cremin C, Allanson J et al. Hereditary breast and ovarian cancers. Can Fam Physician. 2008;54(12):1691-2.
6. Laloo F, Evans DG. Familial breast cancer. Clin Genet. 2012;82(2):105-14.
7. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. Nat Rev Cancer. 2020;20(8):417-36.
8. Palmero EI, Schüler-Faccini L, Caleffi M et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. Cancer Lett. 2008;261(1):21-5.
9. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima J et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. Sci Rep. 2022;12(1):4190.
10. Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risk genes: association analysis in more than 113,000 women. N Engl J Med. 2021;384(5):428-39.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024; version 3.2024. 12 fev 2024.
12. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO – Society of Surgical Oncology guideline. J Clin Oncol. 2024;42(5):584-604.
13. Yadav S, Hu C, Hart SN et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(13):1409-18.
14. Tung N, Ricker C, Messersmith H et al. Selection of germline genetic testing panels in patients with cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2024;42(21):2599-615.
15. Giordano SH. Breast cancer in men. N Engl J Med. 2018;379(14):1385-6.
16. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat Rev Genet. 2013;14(6):415-26.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Risk Reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2024; version 1.2024. 31 out 2023.



18. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2080-106.
19. Tung NM, Robson ME, Ventz S et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4274-82.
20. Turan V, Lambertini M, Lee DY et al. Association of germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2016-24.
21. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E et al; BRCA BCY Collaboration. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an international hospital-based cohort study. *JAMA*. 2024;331(1):49-59.