

Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco

Hereditary breast cancer and screening in high-risk population

Rodrigo Augusto Depieri Michelli^{1,2}, Danilo Vilela Viana¹, Alice Cristina Coelho Brandão³, Edenir Inêz Palmero¹

Descritores

Neoplasias da mama
Genética

RESUMO

Estima-se que para o câncer de mama, assim como para grande parte dos tumores malignos conhecidos, 5 a 10% sejam de caráter hereditário. A história de câncer em familiares de primeiro grau e a presença de alguns fatores específicos de risco, como câncer de mama bilateral, história familiar de câncer de mama e ovário, e câncer de mama em indivíduo do sexo masculino, são indicadores importantes de risco de câncer de mama hereditário. Os avanços em técnicas de biologia molecular nas últimas décadas resultaram na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, de ovário e outros tumores. Destacam-se os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*, além de outros genes de predisposição ao câncer de mama identificados, que são igualmente importantes no risco da doença, embora correspondam a uma parcela menor dos casos hereditários. A possibilidade de identificar pacientes e familiares com elevado risco de desenvolvimento de câncer torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce do câncer. Além disso, a identificação de um indivíduo não portador de uma alteração genética em uma família de risco permite a tranquilização dele e elimina gastos/complicações com intervenções preventivas desnecessárias. Famílias de alto risco de desenvolvimento de câncer hereditário apresentam alta prevalência de câncer de mama, além de neoplasia com instalação precoce e com maior agressividade. Dessa forma, o rastreamento nesses casos deve ser diferente, objetivando alcançar a redução da morbidade e mortalidade associadas ao câncer nessa população.

Keywords

Breast neoplasms
Genetics

ABSTRACT

*It is estimated that for breast cancer, as well as for the great majority of malignant tumors, 5 to 10% are due to an inherited predisposition. Family history of cancer in first degree relatives and the presence of some specific risk factors, such as bilateral breast cancer, family history of breast and ovarian cancer, and breast cancer in a male person, are important indicators of risk for hereditary breast cancer. Advances in molecular biology in recent decades have resulted in the identification of genes that, when altered, increase significantly the risk of developing breast cancer, ovarian cancer and other tumors, for example, the tumor suppressor genes *BRCA1* and *BRCA2*, as well as other genes predisposing to breast cancer identified, which are equally important in the risk for the disease, although a smaller portion of match cases hereditary. The ability to identify patients and relatives with high risk for developing cancer makes possible the use of a preventive approach and an*

Trabalho realizado no Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII – Barretos (SP), Brasil.

¹Departamento de Oncogenética do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

²Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

³Clínica Radiológica Luiz Felipe Mattoso e IRM Ressonância Magnética – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Rodrigo Augusto Depieri Michelli – Rua Antenor Duarte Villela, 1.331 – CEP: 14784-400 – Barretos (SP), Brasil –

E-mail: ambulatoriomulher@hcancerbarretos.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/11/2013. Aceito em: 28/11/2013

early detection of cancer. In addition, the identification of a non-carrier individual in a family of high risk allows him to reassures the modification individual and eliminates expenses/complications with unnecessary preventive interventions. The typical profile of a patient with higher risk is high prevalence of breast cancer, earlier ages at cancer diagnosis and the worst prognosis and evolution of the tumor. In this way, follow up for these patients must be different in order to achieve the reduction of morbidity and mortality associated with cancer in this population.

Introdução

O câncer constitui um problema sério de saúde pública tanto para os países desenvolvidos quanto para as nações em desenvolvimento. É responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo: mais de sete milhões de pessoas morrem anualmente da doença. Como a expectativa de vida no planeta tem melhorado gradativamente, a incidência de câncer, estimada em cerca de 12 milhões de casos em 2008, deverá superar a marca de 15 milhões em 2020¹. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 apontam para a ocorrência de mais de 500 mil novos casos de câncer².

O câncer de mama representa a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres brasileiras. Conforme o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de novos casos de câncer de mama esperados em 2012 é de 52.680. Na região Sudeste do Brasil, ocorre maior incidência entre as mulheres com um risco estimado de 69 casos novos por 100 mil habitantes².

Estima-se que para o câncer de mama, assim como para grande parte dos tumores malignos conhecidos, 5 a 10% sejam de caráter hereditário^{3,4}, representando, conforme estimativas brasileiras do ano de 2012, a ocorrência de aproximadamente 5 mil novos casos de câncer de mama hereditários por ano².

A história familiar de câncer em familiares de primeiro grau e a presença de alguns fatores específicos de risco, como câncer de mama bilateral, história familiar de câncer de mama e ovário, e câncer de mama em indivíduo do sexo masculino, são indicadores importantes de risco do câncer de mama hereditário^{5,6}.

Relatos iniciais de uma predisposição hereditária ao câncer de mama em decorrência de vários casos da neoplasia em uma família datam de 1866, quando Broca descreveu uma família na qual dez mulheres haviam sido diagnosticadas com câncer de mama em quatro gerações⁷. Cady descreveu uma família na qual três irmãs apresentavam diagnóstico de câncer de mama bilateral⁸. Anderson propôs que mulheres com história familiar de primeiro grau de câncer de mama (irmã e mãe) apresentavam um Risco Cumulativo Vital (RCV) de desenvolver câncer de mama 47 a 51 vezes maior que o risco da população em geral⁹. O mesmo autor relatou que nessas mulheres o câncer geralmente se desenvolvia antes da menopausa, era bilateral e parecia estar associado à função ovariana. Centenas de estudos posteriores confirmaram os achados iniciais de uma

predisposição aumentada ao câncer de mama com base em achados da história familiar¹⁰⁻¹².

Os avanços em técnicas de biologia molecular nas últimas décadas resultaram na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, de ovário e outros tumores, dentre os quais se destacam os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*^{13,14}. Outros genes de predisposição ao câncer de mama foram identificados e são igualmente importantes no risco da doença embora correspondam a uma parcela menor dos casos hereditários. Alguns exemplos desses genes são: *TP53*¹⁵, *CHEK2*^{16,17}, *ATM*⁸, *PTEN*^{19,20}, *STK11*²¹, e mais recentemente, o *TWIST1*²².

A frequência de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* na população em geral varia de 1 em 140 a 1 em 300²³. Portadores de mutação germinativa em *BRCA1* têm um risco cumulativo vital de desenvolver câncer de mama de 40 a 65% e um risco de câncer de ovário que pode chegar até 40% aos 80 anos de idade²³⁻²⁵. O risco cumulativo vital de câncer de mama em portadores de mutações no gene *BRCA2* também é de cerca de 40 a 65% até os 80 anos de idade, enquanto o risco de câncer de ovário é de 15 a 30%²³⁻²⁷. Homens com mutações germinativas em *BRCA2* têm um risco significativamente maior que o da população de desenvolver câncer de mama, cerca de 6% até os 70 anos de idade, o que representa um aumento de 80-100 vezes o risco para a população em geral²⁷.

Identificação das pacientes de alto risco

A possibilidade de identificar pacientes e familiares com elevado risco de desenvolvimento de câncer torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce do câncer. Além disso, a identificação de um indivíduo não portador de uma alteração genética em uma família de risco permite a tranquilização dele e elimina gastos/complicações com intervenções preventivas desnecessárias.

O perfil da paciente de alto risco é de alta prevalência de câncer de mama, além de neoplasia com instalação precoce e maior agressividade. Dessa forma, o rastreamento para essas pacientes deve ser diferente.

Alguns grupos definiram critérios que permitem a classificação de pacientes em categorias de risco. Os critérios para alto

risco são: presença de câncer de ovário, parentes de primeiro grau ou parentes de primeiro e segundo graus afetados por câncer, dentre outros fatores. Como consenso, todos incluem mutação genética dos genes *BRCA1* e *BRCA2* na própria paciente ou em parente de primeiro grau. As principais definições diante do risco são descritas pela Sociedade Americana de Cancerologia, pela Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário e pelo Grupo de Estudo de Modena²⁸ e encontram-se descritas a seguir:

1. Sociedade Americana de Cancerologia

- Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 20 a 25%:
 - Mutação genética do *BRCA1* ou *BRCA2*.
 - Parente de primeiro grau de paciente com mutação *BRCA1* ou *BRCA2*.
 - Radioterapia torácica entre 10 e 30 anos.
 - Síndromes Li-Fraumeni, Cowden e Banna-yan-Riley-Ruvalcaba.
- Risco de desenvolvimento de câncer de mama de 15 a 20%:
 - Carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia lobular atípica
 - Hiperplasia ductal atípica
 - História pessoal de câncer de mama, inclusive carcinoma ductal *in situ*

2. Sociedade Alemã de Câncer Familiar de Mama e Ovário

- Alto risco:
 - História pessoal de câncer de mama e ovário.
 - Duas parentes com câncer de mama com instalação precoce (<50 anos).
 - Três parentes de primeiro ou segundo grau com câncer.
- Risco moderado:
 - Duas mulheres com câncer de mama e/ou de ovário antes dos 50 anos.
 - Uma mulher com câncer de mama antes dos 35 anos e/ou de ovário antes dos 40 anos.
 - Um homem com câncer de mama.
 - Uma mulher com câncer de mama bilateral.

3. Grupo de Estudo de Modena

- Alto risco:
 - Pelo menos 3 parentes com câncer de mama ou câncer de ovário em duas gerações diferentes.
 - Um caso de câncer de mama ou ovário em parente de primeiro grau.
 - Um caso de câncer de mama diagnosticado com menos de 40 anos ou câncer de mama bilateral.
 - Câncer de mama na paciente, independentemente da história familiar, com apresentação antes dos 35 anos, ou câncer de mama e ovário.
- Risco intermediário
 - Câncer de mama masculina, independentemente da história familiar.

- Risco levemente aumentado
 - Câncer de mama ou ovário, sem os outros critérios descritos anteriormente.

No estudo de Modena, também foi avaliado o risco de desenvolver câncer de mama durante a vida, sendo observada uma incidência de 50–80% nas pacientes portadoras de mutação genética conhecida, 30–50% nas pacientes de alto risco, 18–30% nas com risco intermediário e 6–18% nas com risco levemente aumentado.

Além disso, há várias formas de calcular o risco de desenvolvimento individual de câncer de mama. Os métodos mais conhecidos são o modelo de Gail, o de Claus e o cálculo do risco de *Breast Cancer Risk Assessment* (BCRA). A maioria leva em consideração a idade, a idade da menarca, o resultado de biópsias anteriores, a idade do primeiro filho e a história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (Gail) ou de primeiro e segundo graus (Claus).

Os indivíduos considerados de alto risco devem ser encaminhados para o aconselhamento genético (AG), no qual a hipótese diagnóstica pode ser confirmada e informações sobre a doença, sua forma de herança, estratégias de redução de risco e as chances de recorrência para outros familiares devem ser transmitidas e discutidas^{29,30}. De fundamental importância durante o AG é a obtenção da história familiar envolvendo pelo menos três gerações (a história deve ser detalhada e incluir informações sobre todos os familiares, afetados com câncer ou não, grau de parentesco para com o caso-índice, tipo de tumor e idade ao diagnóstico). Com os dados obtidos, se constrói um heredograma, cuja análise poderá ser elucidativa de um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor, geralmente um padrão de herança autossômico dominante, com penetrância variável³¹.

Além da análise do heredograma, características moleculares e morfológicas do tumor podem auxiliar na identificação de pacientes com maior probabilidade de ter uma mutação em algum gene de predisposição. Por exemplo, no caso dos genes *BRCA1/2*, alguns desses tumores têm, com maior frequência, negatividade para receptores de estrogênio, progesterona e HER-2, e maior positividade para p53 quando comparados a tumores de pacientes não portadores de mutações germinativas em *BRCA1/2*³².

Diagnóstico Laboratorial

O teste genético (pesquisa de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*) geralmente é indicado quando uma família preenche os critérios de American Society of Clinical Oncology (ASCO) e/ou quando a probabilidade de mutação em um gene *BRCA* está acima de um determinado limiar percentual. Na América do Norte e Reino Unido, o limiar para indicação do teste genético adotado na maioria dos centros é de 10 e 20%, respectivamente.

Os critérios da ASCO para diagnóstico clínico de pacientes com Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC) são:

1. três ou mais casos de câncer de mama e um caso de câncer de ovário em qualquer idade;
2. mais de três casos de câncer de mama ≤ 50 anos; ou
3. par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (≤ 50 anos):
 - 3.1. dois casos de câncer de mama;
 - 3.2. dois casos de câncer de ovário;
 - 3.3. um caso de câncer de mama e um caso de câncer de ovário.

As Diretrizes 2013 do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para indicação do teste genético em pacientes com suspeita de HBOC são:

1. Indivíduo de uma família com mutação deletéria detectada em *BRCA1* ou *BRCA2*.
2. História pessoal de câncer de mama e um ou mais dos seguintes critérios:
 - diagnóstico antes dos 45 anos;
 - dois tumores primários de mama quando o primeiro câncer foi diagnosticado antes dos 50 anos;
 - diagnóstico em qualquer idade, com 1 ou mais parentes com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos, e/ou câncer de ovário em qualquer idade;
 - diagnóstico antes dos 60 anos com câncer de mama triplo negativo;
 - diagnóstico com menos de 50 anos com história familiar limitada;
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama;
 - diagnóstico em qualquer idade com 2 parentes com câncer de pâncreas ou câncer de próstata agressivo;
 - ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (ex.: Ashkenazi).
3. História pessoal de câncer de ovário.
4. História pessoal de câncer de mama masculino.
5. História pessoal de câncer de pâncreas e câncer de próstata agressivo em qualquer idade com 2 ou mais parentes com câncer de mama e/ou ovário ou câncer de pâncreas e câncer de próstata agressivo em qualquer idade.

O teste genético deve ser oferecido como confirmação do diagnóstico clínico, porém o paciente deve estar bem informado a respeito de suas limitações, bem como dos seus possíveis resultados.

Caso haja a detecção da mutação, esta poderá ser rastreada em seus familiares, possibilitando a identificação de portadores assintomáticos. No entanto, caso a mutação não seja detectada pelos métodos utilizados, o paciente deve estar ciente de que outros fatores não identificados podem ocasionar a síndrome e que, mesmo sem o diagnóstico molecular, a família deverá continuar o rastreamento clínico³³.

No caso de HBOC, por exemplo, além da possibilidade de um resultado positivo ou negativo para o teste genético, há um terceiro resultado possível, que é a detecção de uma variante de significado incerto. Essas variantes têm significado indefinido em razão da inexistência de estudos aprofundados e conclusivos acerca de seu impacto na função da proteína, ou seja, na sua presença, não se pode concluir se é uma mutação deletéria ou se é uma variante de sequência sem significado clínico. Em torno de 30 a 40% das alterações depositadas até o presente momento no banco de dados BIC (*Breast Cancer Information Core database*) são consideradas variantes de significado desconhecido. Diante de um resultado como esse e na impossibilidade de realização de ensaios funcionais, a primeira estratégia a ser utilizada deve ser o teste do maior número possível de indivíduos da família em questão, para determinar se a variante cossegrega com o câncer na família e, dessa forma, tentar classificar a alteração como uma mutação deletéria, um polimorfismo ou uma variante sem significado clínico³⁴.

Em relação ao teste molecular preditivo, existe uma série de limitações que devem ser levadas em consideração:

- Possibilidade de não detecção da mutação pelos métodos em uso.
- Mutações cujo impacto funcional no gene alterado é desconhecido.
- Um resultado negativo só será informativo se uma dada mutação já tiver sido identificada na família.
- Um resultado positivo indica predisposição e não certeza para o desenvolvimento de um tumor.
- Os alelos mutantes geralmente apresentam penetrância incompleta, isto é, nem todos os portadores de um certo alelo apresentam determinado fenótipo. No caso das síndromes de predisposição hereditária ao câncer, a penetrância em geral se correlaciona com a idade do indivíduo em questão, sendo que o fenótipo se expressa com frequência crescente ao longo da vida. A penetrância de um dado gene pode ser alterada pela exposição a carcinógenos ambientais, fatores hormonais, reprodutivos e ação de genes modificadores.
- Podem existir genes relacionados à doença que ainda não foram identificados, o que se evidencia pelo número considerável de famílias com múltiplos critérios clínicos para uma síndrome de predisposição nas quais não são encontradas mutações germinativas em genes reconhecidamente causadores do fenótipo.

Outra questão importante refere-se à complexidade da realização do exame. O padrão-ouro para a realização do teste genético inclui a amplificação de todos os éxons e sequências flanqueadoras e o sequenciamento direto e bidirecional de todas essas regiões. No caso dos genes *BRCA1/2*, trata-se de genes muito grandes com milhares de mutações diferentes descritas e que causam anormalidades nas proteínas codificadas,

envolvidas principalmente no reparo de danos ocasionados ao DNA. É um procedimento complexo, laborioso e caro, geralmente considerado factível apenas se for realizado em famílias de risco moderado a alto, porque, depois de detectada a mutação, pode-se testar outros familiares em risco somente para a mutação detectada no indivíduo testado originalmente, levando a uma diminuição da complexidade e do custo desses exames para o restante da família.

Rastreamento do câncer de mama em pacientes de alto risco

Esse grupo de pacientes deve iniciar o rastreamento do câncer de mama precocemente. Há uma forte correlação entre o diagnóstico precoce e a mortalidade. Um dos motivos do rastreamento precoce é o perfil biológico do câncer de mama nessas pacientes. O crescimento é rápido, equivalendo ao dobro do câncer não hereditário, e a lesão é mais agressiva, havendo maior possibilidade de tumor triplo negativo, chegando a 43–60% quando o rastreamento é realizado apenas com mamografia (MG)³⁵. Apesar das variações na literatura, a Sociedade Europeia de Radiologia sugere o início do rastreamento com imagem nessas pacientes aos 30 anos ou, então, 5 anos antes da instalação da neoplasia familiar, caso tenha ocorrido em idade mais jovem.

Vários estudos publicados na literatura comparam a sensibilidade e a especificidade da MG, ultrassonografia e ressonância magnética (RM). Os mais importantes foram os estudos holandeses MRISC, inglês MARIBS e italiano HIBCRIT. Todos evidenciaram uma diferença muito grande entre a RM e os demais métodos, com uma sensibilidade variando de 77 a 100% e especificidade de 81 a 99%³⁶. A especificidade da MG parece semelhante à da RM, porém a sensibilidade modifica-se de 25% na MG para 100% na RM, justificando o uso da RM para mulheres de alto risco³⁷.

Rastreamento e Ressonância Magnética

Nas pacientes com aumento do risco de vida em torno de 15–20% em decorrência do câncer de mama, o uso da RM ainda não foi definido. Essas são pacientes que apresentaram biópsia prévia com lesão de comportamento biológico intermediário, como a cicatriz radial, carcinoma lobular *in situ* ou a hiperplasia ductal atípica.

O uso da RM como método de rastreamento foi definido pela *American Cancer Society* para pacientes que apresentam um aumento do risco cumulativo vital de 20 a 25% em decorrência do câncer de mama. Esse grupo corresponde às pacientes com mutação genética comprovada e história familiar de primeiro grau com mutação genética nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, e às que foram submetidas à radioterapia torácica dos 10 aos 30 anos

ou há 8 anos. O uso da RM nesse grupo é justificado pela capacidade de detecção de pequenas lesões (>0,1 cm), com alta sensibilidade e valor preditivo negativo para a neoplasia invasora, sendo um método de imagem não influenciado pela densidade mamária e sem utilização da radiação ionizante.

A adição da RM intercalada com a MG no rastreamento nas pacientes de alto risco aumenta a detecção de câncer de intervalo. A adição da RM à MG eleva em 15% a taxa de tumores de intervalo, sendo a maioria no primeiro rastreamento³⁵. A adição da RM à metodologia convencional (exame clínico, MG e ultrassonografia mamária) também eleva a taxa de tumores de intervalo, associado a elevação na taxa de tumores precoces (13,8 *versus* 7,2%)³⁸. Nesse aspecto, a combinação de RM e MG permite detecção de neoplasia na fase inicial e representaria um aumento de 75 para 90% na sobrevida em 5 anos, sendo 98% para estágio I e mudança similar na sobrevida (pacientes mutadas *versus* não mutadas)^{38,39}.

Como realizar o rastreamento com ressonância

O uso da RM como método de rastreamento nas pacientes de alto risco já está definido. Entretanto, ainda existem dúvidas com relação a como e quando realizá-lo. Atualmente, o que se preconiza é a avaliação da RM magnética aliada à MG. Alguns defendem a realização em momentos separados com intervalo de seis meses a fim de aumentar a capacidade de identificar o câncer de intervalo. Outra sugestão é a realização da ultrassonografia após a RM para facilitar a identificação de lesões com estudo direcionado. A RM e MG se complementam, sendo a melhor combinação e estratégia atual mais eficaz para redução do risco nas pacientes com mutação *BRCA*.

Nas pacientes de alto risco, o rastreamento com a RM e MG iniciado aos 25 anos pode ter resultado similar à mastectomia profilática⁴⁰, porém há dúvidas quanto ao momento de se suspender o rastreamento com RM, pois, com a idade, a densidade mamária reduz e há uma melhoria na sensibilidade da MG, e a sensibilidade da RM é maior do que a MG independentemente da idade da paciente.

Características específicas da imagem

O câncer de mama familiar apresenta características próprias por conta do seu perfil biológico, como alta taxa de câncer de intervalo com tumores de grande tamanho associado à doença metastática axilar. Essas características definem um perfil na patologia diferente, que também se expressa nos estudos de imagem, diferindo do câncer esporádico. Por conta do seu perfil específico, tanto na patologia quanto na imagem há maior prevalência de lesão de margem circunscrita. Dessa forma, essa apresentação morfológica atípica faz com que o

câncer possa ser confundido com patologia benigna na MG e na ultrassonografia. Essa apresentação morfológica atípica pode ser justificada pela maior prevalência da neoplasia medular (medular atípico) e maior probabilidade de tumor de alto grau, com crescimento rápido e não associado à reação desmoplásica proeminente, correspondendo à apresentação de 6% dos tumores invasivos na MG e 22% na ultrassonografia. Além disso, há menor incidência de microcalcificações nas pacientes com mutação no gene *BRCA1*, promovendo uma redução da sensibilidade da MG.

Como a RM fornece além das informações morfológicas informações da angiogênese da lesão, ela tem grande utilidade nessas pacientes. Podem ser identificadas características suspeitas nas lesões de morfologia benigna, como a “curva *washout*”, o padrão de impregnação heterogêneo periférico e a intensa impregnação na fase precoce. Diferente do câncer invasor esporádico, que se apresenta como nódulo em 95% dos casos e apenas 5% com impregnação anômala, nas pacientes de alto risco, 20% da neoplasia invasora tem essa forma de apresentação. Outra característica é a localização tumoral posterior, especialmente pré-peitoral. Embora a RM tenha melhorado muito a especificidade e o valor preditivo positivo, a adição do método gera o diagnóstico de lesões adicionais, ou seja, lesões diagnosticadas exclusivamente nesse método. Por conta do risco de falso positivo, é necessária a biópsia após a identificação da lesão suspeita ou altamente suspeita⁴⁰.

Em razão da pouca disponibilidade e do alto custo de uma biópsia guiada pela RM, o ideal é fazer uma revisão da MG e da ultrassonografia anteriores como tentativa de identificar retrospectivamente a lesão. Caso a lesão não tenha expressão nos exames anteriores, uma nova ultrassonografia, direcionada para o achado da RM, deve ser considerada. Entretanto, caso a lesão com indicação de avaliação histopatológica seja identificada exclusivamente na RM, esta deverá ser submetida a procedimento invasivo orientado por RM, marcação pré-cirúrgica ou biópsia percutânea.

Tratamento Profilático

As orientações específicas para as portadoras de mutação do gene *BRCA* dependem basicamente da realização de tratamento oncológico até o momento, da idade da mulher e do desejo em manter a fertilidade e de amamentar. Após a identificação de indivíduos com alto risco, além do rastreamento rigoroso, as mudanças nos hábitos de vida e tratamentos profiláticos devem ser sugeridos na tentativa de diminuição do risco de câncer, principalmente nos indivíduos em que a mutação genética for comprovada. Os tratamentos profiláticos oferecidos incluem:

1. Tratamento medicamentoso com vigilância aumentada. O tamoxifeno que atua como um modulador de receptor seletivo do estrógeno bloqueia a atuação do estrógeno no

organismo e diminui o risco de mulheres com mutações no gene *BRCA* desenvolverem câncer de mama de 40 a 50%. Sua utilização deve ser criteriosa em razão dos efeitos colaterais da medicação, como: espessamento endometrial, aumento do risco de câncer endometrial, trombose venosa profunda, menopausa precoce e outros.

2. Mastectomia profilática bilateral, que consiste na retirada do tecido glandular da mama. A redução do risco de câncer de mama em mulheres com mutações no *BRCA* é de aproximadamente 90%. A reconstrução mamária feita com próteses de silicone ou retalhos miocutâneos pode ser realizada imediatamente.
3. Uso de contraceptivo oral, que pode reduzir em 60% o risco de câncer de ovário tanto em mulheres com mutações no *BRCA* como também na população em geral.
4. Ooforectomia profilática bilateral, que reduz o risco de câncer de ovário em 96% em mulheres com mutação no *BRCA*. Geralmente, é recomendada após os 40 anos de idade ou após a prole constituída. Se esse procedimento for realizado na pré-menopausa, reduz o risco de câncer de mama em aproximadamente 50%.

Conclusão

Há diversos modelos matemáticos para se avaliar o risco do câncer de mama. Há diversas classificações de risco, e as indicações de teste genético devem ser conhecidas. Tal fato é importante na avaliação, na indicação de exames complementares e no seguimento de mulheres de alto risco. Nas mulheres com risco de câncer de mama superior a 20% ao longo da vida, a RM deve ser utilizada. Tais mulheres devem ser educadas e avaliadas sob uma ótica diferenciada, e ser apresentadas às diversas opções de seguimento e, se necessário, às metodologias de redução de risco do câncer de mama.

Referências

1. Union for International Cancer Control (UICC). 2013 [cited 2013 Jul 08]. Available from: <http://www.uicc.org>
2. Instituto Nacional do Cancer (INCA). 2009 [cited 2013 Jul 08]. Available from: <http://www.inca.gov.br>
3. INCA. Rede Nacional de Câncer Familiar – Manual Operacional. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde - Instituto Nacional do Câncer; 2009.
4. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1723-31.
5. Easton DF. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(5):179-81.
6. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2002;361(9352):125-9.

7. Broca PP. *Traite des Tumeurs*. Paris: Asselin; 1866. 80 p.
8. Cady B. Familial bilateral cancer of the breast. *Ann Surg*. 1970;172(2):264-72.
9. Anderson DE. Genetic predisposition to breast cancer. *Recent Results Cancer Res*. 1976;(57):10-20.
10. Hauser AR, Lerner IJ, King RA. Familial male breast cancer. *Am J Med Genet*. 1992;44(6):839-40.
11. Ottman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet*. 1983;2(8349):556-8.
12. Petrakis NL. Genetic factors in the etiology of breast cancer. *Cancer*. 1977;39(6 Suppl):2709-15.
13. Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harsman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.
14. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994;265(5181):2088-90.
15. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250(4985):1233-8.
16. Bell DW, Varley JM, Szydio TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999;286(5449):2528-31.
17. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1308-14.
18. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995;268(5218):1749-53.
19. Eng C. Cowden syndrome. *J Genet Counsel*. 1997;6:181-91.
20. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet*. 1997;61(6):1254-60.
21. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(24):1511-4.
22. Sahlin P, Windh P, Lauritzen C, Emanuelsson M, Grönberg H, Stenman G. Women with Saethre-Chotzen syndrome are at increased risk of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(7):656-60.
23. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694-706.
24. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003;97(9):2187-95.
25. Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol*. 2006;24(20):3312-3.
26. Belogianni I, Apeessos A, Mihalatos M, Razi E, Labropoulos S, Petounis A, et al. Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditary breast cancer. *BMC Cancer*. 2004;4:61.
27. Karhu R, Laurila E, Kallioniemi A, Syrjäkoski K. Large genomic BRCA2 rearrangements and male breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(6):530-4.
28. Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, Fracca A, Canossi B, Rachele B, et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer*. 2006;6:210.
29. Rocha JCC, Vargas FR, Ashton-Prolla P. *Cancer familiar* [Internet]. 2001 [cited 10 Jul 2013]. Available from: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/027.pdf
30. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.400.
31. delGiglio A, Bendit I, Barros A. Cânceres associados a alterações nos genes BRCA1 e BRCA2. In: Louro ID, Llerena Jr JC, Melo MSV, Ashton-Prolla P, Schwartzmann G, Conforti-Froes N (eds). *Genética Molecular do Câncer*. São Paulo: MSG Produção Editorial; 2000. p.133-40.
32. Lakhani SR, Van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PO, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2310-8.
33. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet*. 2004;41(11):801-7.
34. Gene Reviews [Internet]. 2013 [cited 10 Jul 2013]. Available from: <http://www.genetests.org>
35. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3900-7.
36. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89.
37. Kuhl CK, Schradin S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469-76.
38. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-9.
39. Burness ML, Olopade OI. Is screening with magnetic resonance imaging in BRCA mutation carriers a safe and effective alternative to prophylactic mastectomy? *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1652-4.
40. Riedl CC, Pohlhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(20):6144-52.