



GRUPO
BRASILEIRO DE
ESTUDOS DE
TUMORES
HEREDITÁRIOS

Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Síndrome de Câncer Mama/Ovário

Simone Noronha da Silva

Departamento de Oncogenética, Hospital do Câncer A.C. Camargo

Cerca de 70% dos casos de câncer de mama são esporádicos, 20% familiares, 5% relacionados a mutações no gene *BRCA1*, 3% a mutações no *BRCA2* e 2% dos casos relacionados a mutações em outros genes.

A Síndrome de Câncer de Mama/Ovário está relacionada a dois genes: *BRCA1* e *BRCA2*. O gene *BRCA1* está localizado no cromossomo 17q21, possui 5592 pares de bases e 22 exons. Atua como supressor de tumor, envolvido no processo de proliferação celular, em resposta à estimulação hormonal, na apoptose e na recombinação. O gene *BRCA2* está localizado no cromossomo 13q12-13, possui 11385 pares de bases e 27 exons. Está relacionado à ativação da transcrição e processos de reparo.

Dentre as centenas de mutações detectadas nesses genes, algumas delas são chamadas de mutações fundadoras, encontradas em determinadas populações. Entre os judeus Ashkenazi, as mutações 185delAG e 5382insC, no *BRCA1* e a mutação 6174delT, no *BRCA2*, são encontradas em um quarto de todos os tumores de mama em idade precoce. Este fato tem implicações práticas, pois ao pesquisar mutações em um indivíduo judeu Ashkenasi, estes sítios devem ser investigados inicialmente.

Há divergências quanto aos critérios para diagnóstico da síndrome de câncer mama/ovário, sendo que cada instituição tem estabelecido seus critérios. A divergência nos critérios clínicos tem implicações nas taxas de detecção de mutações: critérios restritivos implicam em uma maior taxa de detecção, enquanto que critérios mais abrangentes reduzem a taxa de detecção das mutações.

Para o diagnóstico clínico da Síndrome é necessária a determinação da história familiar, que deve incluir pelo menos três gerações. Na coleta da história familiar deve-se determinar a idade de todos os indivíduos, a idade de diagnóstico dos tumores de mama e a existência de outros tumores.

A seguir estão apresentados os critérios para diagnóstico da Síndrome de Câncer de Mama/Ovário.

Síndrome de Câncer
Mama/Ovário
pg 1-3

Programação da
Próxima Reunião
pg 3

Artigos:
Quimioprevenção e
Cirurgia Profilática
pg 4



GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão
<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

Síndrome de Câncer de Mama/Ovário

Quadro 1 - Critérios para Diagnóstico Clínico da Síndrome de Câncer Mama/Ovário.*

Membro de uma família com mutação de *BRCA1/BRCA2*

História pessoal de câncer de mama com um ou mais dos critérios abaixo:

Diagnóstico de câncer de mama até os 40 anos, com ou sem história familiar.

Diagnóstico de câncer de mama até os 50 anos ou tumores bilaterais, com um familiar** com câncer de mama ou câncer de ovário.

Diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade, com dois familiares** com câncer de ovário em qualquer idade, ou câncer de mama, especialmente se uma mulher for diagnosticada antes dos 50 anos ou com doença bilateral.

Familiar** do sexo masculino com câncer de mama.

História pessoal de câncer de ovário.

Se judia Ashkenazi com diagnóstico realizado até os 50 anos, não é necessária história familiar; com diagnóstico após os 50 anos é necessária história de câncer de mama ou ovário em familiar**.

História pessoal de câncer de ovário com um ou mais dos critérios abaixo:

Um familiar** com câncer de ovário.

Um familiar** do sexo feminino com câncer de mama diagnosticado até os 50 anos ou câncer de mama bilateral.

Dois familiares** com câncer de mama.

Um familiar** do sexo masculino com câncer de mama.

Se judia Ashkenazi, não é necessária história familiar.

História pessoal de câncer de mama em sexo masculino e um ou mais dos critérios abaixo:

Um familiar** do sexo masculino com câncer de mama.

Um familiar** do sexo feminino com câncer de mama ou ovário.

Se judeu Ashkenazi não é necessário história familiar.

Indivíduo sem câncer, mas com familiar** com qualquer um dos critérios acima.

* Critério para Síndrome Mama/Ovário que necessita de avaliação profissional aprofundada.

** Ao investigar a história familiar de câncer de mama/ovário, incluir todos os familiares do mesmo lado da família. Considerar parentes de primeiro, segundo e terceiro graus.

Fonte: National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [Clinical Practice Guidelines in Oncology]. Available at: URL:http://www.nccn.org/physian_gls/f_guideline.html. Accessed July 24, 2003.

Probabilidade de Detecção de Mutação

Existem modelos matemáticos que podem determinar a probabilidade de detecção de mutações no gene *BRCA1* considerando características pessoais e história familiar. Dentre estes modelos estão o BRCAPRO e o modelo da empresa *Myriad* que está apresentado na Tabela 1.

Recomendações de Seguimento

No Quadro 2 estão apresentadas as recomendações de seguimento das pacientes com Síndrome Mama/Ovário apresentadas pelo *Cancer Genetics Studies Consortium* publicadas no *JAMA* de 1997.

Síndrome de Câncer Mama/Ovário

Tabela 1. Prevalência de detecção de mutação deletéria em *BRCA1* e *BRCA2* (exclui-se indivíduos de ascendência Ashkenazi).

História Pessoal	História Familiar (inclui pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau)					
	Sem história familiar	Ca de mama antes dos 50a em um familiar; sem história de ca de ovário	Ca de mama antes dos 50a em mais de um familiar; sem história de ca de ovário	Ca de ovário em um familiar; sem história de ca de mama antes dos 50a	Ca de ovário em mais de um familiar; sem história de ca de mama antes dos 50a	Ca de mama antes dos 50a e ca de ovário em qualquer idade
Sem ca de mama ou ovário	2,9%	4,2%	9,8%	5,8%	8,7%	16,7%
Ca de mama após 50a	3,2%	8,3%	11,4%	7,4%	9,8%	19,8%
Ca de mama antes dos 50a	7,8%	17,8%	31,6%	16,7%	31,2%	44,5%
Ca de mama no sexo masculino	20,4%	23,8%	50%	0%	Não testado	100%
Ca de ovário sem ca de mama	11,9%	29,3%	38,8%	24,7%	32,2%	51,4%
Ca de mama após os 50a e ca de ovário	17,6%	21,1%	43,8%	18,2%	44,4%	50%
Ca de mama antes dos 50a e ca de ovário	32%	56,7%	72,2%	58,8%	62,5%	81,3%

Fonte: Myriad Genetic Laboratories. Mutation Prevalence Tables. Available at: URL:<http://www.myriadtests.com/provider/dor/mulprev.pdf>. Accessed: July 24, 2003.

Quadro 2. Sugestão de seguimento de pacientes com mutação no *BRCA1* ou *BRCA2*.

Intervenção	Início/Periodicidade
Orientar sobre genética, teste de predisposição, seguimento e tratamento	Adolescência
Aconselhamento genético	18 anos
Orientar auto-exame das mamas*	18 anos
Exame físico das mamas*	20 anos/Bi-anual
Mamografia	25 anos/Bi-anual ou anual
USG de ovário transvaginal, CA-125, exame pélvico	30 anos/Anual

* Dar ênfase ao auto-exame e exame físico em pacientes do sexo masculino.

Fonte: Lynch HT, Snyder CL, Lynch JF, Riley BD, Rubinstein WS. Hereditary Breast-Ovarian Cancer at the Bedside: Role of the Medical Oncologist. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 740-753.

Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas
Local: Sala de Reuniões da Pediatria
Hospital do Câncer

Data	Tema	Coordenador
29/07/2003	Câncer de Endométrio e HNPCC	Erika Santos

Artigos: Quimioprevenção e Cirurgia Profilática

Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study

J Natl Cancer Inst. 1998 Sep 16;90(18):1371-88.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N.

BACKGROUND: The finding of a decrease in contralateral breast cancer incidence following tamoxifen administration for adjuvant therapy led to the concept that the drug might play a role in breast cancer prevention. To test this hypothesis, the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project initiated the Breast Cancer Prevention Trial (P-1) in 1992. **METHODS:** Women (N=13388) at increased risk for breast cancer because they 1) were 60 years of age or older, 2) were 35-59 years of age with a 5-year predicted risk for breast cancer of at least 1.66%, or 3) had a history of lobular carcinoma in situ were randomly assigned to receive placebo (n=6707) or 20 mg/day tamoxifen (n=6681) for 5 years. Gail's algorithm, based on a multivariate logistic regression model using combinations of risk factors, was used to estimate the probability (risk) of occurrence of breast cancer over time. **RESULTS:** Tamoxifen reduced the risk of invasive breast cancer by 49% (two-sided $P < .00001$), with cumulative incidence through 69 months of follow-up of 43.4 versus 22.0 per 1000 women in the placebo and tamoxifen groups, respectively. The decreased risk occurred in women aged 49 years or younger (44%), 50-59 years (51%), and 60 years or older (55%); risk was also reduced in women with a history of lobular carcinoma in situ (56%) or atypical hyperplasia (86%) and in those with any category of predicted 5-year risk. Tamoxifen reduced the risk of noninvasive breast cancer by 50% (two-sided $P < .002$). Tamoxifen reduced the occurrence of estrogen receptor-positive tumors by 69%, but no difference in the occurrence of estrogen receptor-negative tumors was seen. Tamoxifen administration did not alter the average annual rate of ischemic heart disease; however, a reduction in hip, radius (Colles'), and spine fractures was observed. The rate of endometrial cancer was increased in the tamoxifen group (risk ratio = 2.53; 95% confidence interval = 1.35-4.97); this increased risk occurred predominantly in women aged 50 years or older. All endometrial cancers in the tamoxifen group were stage I (localized disease); no endometrial cancer deaths have occurred in this group. No liver cancers or increase in colon, rectal, ovarian, or other tumors was observed in the tamoxifen group. The rates of stroke, pulmonary embolism, and deep-vein thrombosis were elevated in the tamoxifen group; these events occurred more frequently in women aged 50 years or older. **CONCLUSIONS:** Tamoxifen decreases the incidence of invasive and noninvasive breast cancer. Despite side effects resulting from administration of tamoxifen, its use as a breast cancer preventive agent is appropriate in many women at increased risk for the disease.

Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis

J Clin Oncol. 2002 May 15;20(10):2520-9.

Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI.

PURPOSE: This study updates findings regarding the effects of prophylactic surgery, chemoprevention, and surveillance on the survival and quality-adjusted survival of women who test positive for BRCA1/2 mutations. **MATERIALS AND METHODS:** Markov modeling of outcomes was performed in a simulated cohort of 30-year-old women who tested positive for BRCA1/2 mutations. The model incorporated breast and ovarian cancer incidence rates from the literature and mortality rates from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Quality adjustment of survival estimates were obtained from a survey of women aged 33 to 50 years. Sensitivity analyses were performed of varied assumptions regarding timing and effects of preventive measures on cancer incidence and adverse effects. **RESULTS:** A 30-year-old woman could prolong her survival beyond that associated with surveillance alone by use of preventive measures: 1.8 years with tamoxifen, 2.6 years with prophylactic oophorectomy, 4.6 years with both tamoxifen and prophylactic oophorectomy, 3.5 years with prophylactic mastectomy, and 4.9 years with both surgeries. She could prolong her quality-adjusted survival by 2.8 years with tamoxifen, 4.4 years with prophylactic oophorectomy, 6.3 years with tamoxifen and oophorectomy, and 2.6 years with mastectomy, or with both surgeries. The benefits of all of these strategies would decrease if they were initiated at later ages. **CONCLUSION:** Women who test positive for BRCA1/2 mutations may derive greater survival and quality adjusted survival benefits than previously reported from chemoprevention, prophylactic surgery, or a combination. Observational studies and clinical trials are needed to verify the results of this analysis of the long-term benefits of preventive strategies among BRCA1/2-positive women.