

ABORDAGEM DA MASTECTOMIA PROFILÁTICA NO CÂNCER DE MAMA

APPROACH OF PROPHYLACTIC MASTECTOMY IN BREAST CANCER

JULIANA FIALHO CAIXETA BORGES^{1*}, SAMYRA SARAH SOUZA MARQUES², JORDANA FIALHO CAIXETA BORGES³, CAMILA FIALHO CAIXETA BORGES³, PEDRO MACIEL PEREIRA⁴, PEDRO HENRIQUE RODRIGUES⁴, LUCAS BORGES MENDES⁴, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA⁵

1. Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH (Faculdade de Minas); 2. Graduada em Farmácia pela Faculdade Pitágoras; Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH (Faculdade de Minas); 3. Graduada em Medicina pela Faculdade Atenas; 4. Acadêmico de Medicina – UNIFENAS/BH (Universidade José do Rosário Vellano); 5. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais). Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH (Faculdade de Minas).

* Rua Pedro Chico, 49, Centro Velho, Vazante, Minas Gerais, Brasil. CEP: 38780-000. julianafialhocb@hotmail.com

Recebido em 16/05/2017. Aceito para publicação em 05/06/2017

RESUMO

O câncer de mama apresenta alta prevalência e incidência no Brasil e no mundo, o que o faz ser um assunto bastante abordado, porém extremamente polêmico e complexo. A maioria dos estudos aborda a predisposição genética ao surgimento de câncer de mama, apesar de a influência genética pela mutação dos genes BRCA1 e 2 corresponder a apenas 5 a 10% de todos os casos. O teste genético preditivo é amplamente utilizado como fonte de se avaliar uma maior predisposição ao desenvolvimento do câncer, algo que ainda está em constante discussão. E se tratando de métodos preventivos o enfoque desse artigo se baseia na mastectomia profilática, técnica que pode ser uni ou bilateral. Avalia-se pontos positivos e negativos desse método, sua repercussão sobre o prognóstico do câncer de mama e também como se deve ocorrer o aconselhamento genético, principalmente em relação a pacientes que apresentem mutação nos genes BRCA1/2.

PALAVRAS-CHAVE: Mastectomia profilática, BRCA, câncer de mama, profilaxia, aconselhamento genético.

ABSTRACT

Breast cancer has a high prevalence and incidence in Brazil and worldwide, which makes it a rather subject matter, but extremely controversial and complex. Most studies address the genetic predisposition to breast cancer appearance, although the genetic influence by mutation of BRCA1 and 2 correspond to only 5 - 10% of all cases. The predictive genetic test is widely used as a source of evaluating a greater predisposition to cancer development, which is still in constant discussion. And when it comes to preventive methods the focus of this article is based on prophylactic mastectomy, a technique that can be unilateral or bilateral. Assesses positive and negative points of this method, its impact on the prognosis of breast cancer and also as genetic counseling should take place, especially in relation to patients who have mutations in BRCA1 / 2 genes.

KEYWORDS: Prophylactic mastectomy, BRCA, breast cancer, prophylaxis, genetic counseling.

1. INTRODUÇÃO

Uma das patologias que mais acometem as mulheres e levam à óbito é o câncer de mama, sendo influenciado por fatores genéticos e esporádicos. Dentre estes fatores, apenas 5 a 10% são de natureza genética, que consiste apresentar mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2¹. Estima-se que a mutação destes genes contribua com um risco maior de 60 a 85% no desenvolvimento de câncer de mama, enquanto que para o câncer de ovário o BRCA1 aumenta o risco em 26 a 54% e o BRCA2 entre 10 e 23%¹.

No que tange ao câncer de mama, dentre os atuais mecanismos opcionais de profilaxia está a mastectomia uni ou bilateral, sendo este método de procedimento cirúrgico onde se retira a mama de modo parcial ou total, estando associada ou não a retirada da porção linfática da região axilar. Ela se resguarda na identificação da história familiar positiva e, posteriormente no teste genético preditivo, que identifica possível mutação nos genes BRCA1 e/ou BRCA2.

Aspectos variados devem ser levados em consideração para eleger a mastectomia como recurso profilático. Estudos apontam que o teste genético preditivo avalia exclusivamente a existência da mutação, porém é inseguro determinar o curso desta e prognóstico do resultado pela interpretação profissional, visto que a mesma permeia o juízo de valoração de cada profissional diante do exame. A interpretação do profissional interfere na maneira como o paciente conduzirá suas decisões. O estado emocional é determinante para nortear a maneira de como o paciente receberá a interpretação profissional. A natureza pecuniária, a qual inúmeros médicos exercem a medicina também influencia na interpretação da qual indicarão o procedimento da mastectomia profilática, já que muitos tendem a ater-se ao aspecto lucrativo do procedimento ao se ater ao método invasivo o qual o paciente se submeterá.

É fundamental que o profissional abstenha-se de técnicas e teorias que denotem susceptibilidade e propensão, uma vez que trabalhar com suspeitas e predisposição não lhe assegurará a certeza de um futuro diagnóstico.

Ainda em se tratando da análise da segurança dos testes genéticos preditivos, estes se restringem à análise de mutação do gene, não se atentando aos inúmeros locos existentes neste e o grande número de alterações que o BRCA1 pode sofrer, sendo imprescindível para a constatação da hereditariedade, partindo da análise de um banco de dados da genética familiar.

Outro aspecto trazido por alguns profissionais é a natureza da mastectomia profilática, defendida não apenas como prevenção do surgimento do tumor, mas visa a prevenção no que diz respeito a recidiva, sejam elas contra ou ipsilaterais. Nos estudos em epígrafe a análise abordada é a diferença em percentuais de surgimento primário do tumor e recidivas, quando da realização ou não da mastectomia em pacientes que apresentam câncer de natureza esporádica diante daqueles que desenvolveram câncer por alterações genéticas no BRCA1 e BRCA2². As inúmeras mutações a qual um único gene pode sofrer o BRCA1; A real possibilidade de identificação dessas alterações, e demonstrar que adotar a mastectomia como profilaxia apresenta mais contras que prós.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Através de buscas em bancos de dados on-line (SCIELO, PubMed e Google acadêmico), foram realizadas pesquisas bibliográficas, visando aprimorar e aprofundar o conhecimento sobre a mastectomia utilizada como medida profilática, suas vantagens e desvantagens, de acordo com o seu emprego. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2001 e 2016 com o objetivo de buscar a trajetória de desenvolvimento das pesquisas e suas evoluções. A estratégia de busca de artigos através de palavras-chave incluiu os seguintes termos: mastectomia, mastectomia profilática, técnica de mastectomia, genética do câncer de mama, genes BRCA, mutação no gene BRCA, BRCA1, BRCA2, neoplasia mamária, câncer de mama, o tratamento cirúrgico de reconstrução de mama, tratamento de conservação da mama, tratamento adjuvante, estratégia profilática, redução do risco, teste genético preditivo, aconselhamento genético, e prevenção do câncer de mama.

O estudo conta com dados sobre mutações nos genes BRCA1 e 2, fatores genéticos e também com fatores esporádicos responsáveis pelo desenvolvimento do câncer de mama e a sua ocorrência dependendo ou não desses fatores. É abordada a alta incidência do câncer de mama e o uso da mastectomia como medida profilática, em foco do aconselhamento, benefícios e malefícios dessa conduta.

Após extensa pesquisa e pré-seleção de diversos artigos, um apanhado mais preciso foi feito e foram utilizados

dez artigos, os quais concluímos possuir maior relevância e abranger o tema de forma profunda, porém clara e objetiva ao mesmo tempo, os mesmos possuíam dados quantificados obtidos através de estudos e pesquisas realizadas.

3. DESENVOLVIMENTO

A presente revisão literária visa abordar a razão de realizar-se ou não a técnica da mastectomia profilática, baseando-se em conceitos primordiais acerca do câncer de mama, do seu desencadeamento fundamentado na coleta de dados que nos permitam constatar que o descarte da hipótese de realizar essa técnica não traz benefícios tampouco malefícios.

No curso de dez artigos aqui estudados, faz-se presente um percentual de 5 a 10% dos casos de câncer de mama relacionados ao fator genético, que consistem na mutação dos genes BRCA1/2. Além disso, destacam a influência do teste genético preditivo na conduta terapêutica. A maior predisposição ao surgimento precoce do câncer de mama em mulheres que apresentem alguma mutação genética é abordada pela maioria dos autores, variando insignificamente o percentual dessa predisposição. Acerca da utilização da mastectomia profilática em pacientes consideradas predisponentes como método de redução de mortalidade há discordância entre alguns autores, trazendo Biazús *et al.* (2001)³ que a mastectomia profilática proporcionou uma redução de 90% na incidência e na mortalidade por câncer de mama. Porém, de acordo com Monteiro *et al.* (2011)⁴ nada se tem constatado sobre a redução da mortalidade por este tipo de câncer. Cita-se ainda, em três das revisões bibliográficas que não há aumento da sobrevida dessas pacientes. Estudos apontam que o número de mastectomias profiláticas realizadas é maior do que o necessário, sendo que 86% das mulheres que se submetem a este método sequer desenvolveriam o tumor de mama. Esta afirmativa se respalda no fato de o desenvolvimento do tumor estar relacionado a uma série de fatores, por exemplo, as alterações genéticas provenientes de mutações no BRCA1, sendo esta possível de se detectar por meio de teste genético preditivo, mas o locus, ou seja, o local exato acometido por essa alteração se desconhece. Ficando a eleição da técnica restrita a possibilidades.

Em se tratando dos genes envolvidos, para três dos artigos o prognóstico do câncer desenvolvido na paciente portadora de mutação no BRCA1 é o pior, atinge grau 3 em 75% dos casos, raramente apresentando carcinoma *in situ*, porém não é comum acometer linfonodos e, é negativo para receptor de estrogênio. O que talvez embasasse a indicação para a técnica, porém esse possível embasamento é vago, uma vez que se firma nos fatos e percentuais quando o câncer já se encontra instalado e a grande questão é constatar se haverá ou não instalação do câncer e se este desenvolverá. Que como sabido o fato de apre-

sentar a mutação no gene supracitado não necessariamente obedece ao desencadeamento do câncer.

Ainda com um mau prognóstico daquelas que vieram a desenvolver o câncer, esse desenvolvimento não é regra. O prognóstico da mutação em BRCA2 é similar aos dos tumores de origem esporádica². As literaturas abordam a diversidade de possibilidades de mutação em cada um dos genes (no BRCA1 são mais de 600 já constatadas) e questionam direta ou indiretamente, como avaliar o risco e a hereditariedade diante de múltiplas possibilidades. Saliando esse aspecto, o papel do médico na interpretação do exame e de aconselhar a possível conduta terapêutica, seja ela profilática ou pós-deteção de câncer, é discutido com base em preceitos éticos e morais. Terapias personalizadas e total respeito pelo desejo do paciente são defendidas, como no texto "Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers", que diz que a decisão é altamente individual e tem que ser feita no que diz respeito aos aspectos oncológicos, como o estágio do tumor e terapia de tumores, mas também respeitar o desejo do paciente. Devem ser levadas em análise as inúmeras consequências psicológicas e a natureza da mutilação a que a paciente se submeterá⁴.

Os arcaouços explorados na presente revisão não constata diferenças específicas na maneira de conduzir a profilaxia entre mulheres com genes mutados e as que não possuem esse fator. Diante de estudos retrospectivos e prospectivos a terapia de conservação da mama associada a terapias adjuvantes e acompanhamento para controle são prevalentes, comparadas à mastectomia profilática, já que a terapia de conservação da mama juntamente ao controle persistente torna o risco comparável ao desenvolvimento de câncer esporádico. Sendo a conservação desta, uma alternativa que não aumenta a chance e os riscos para o câncer em razão da mutação, ficando este risco num mesmo patamar que a possibilidade de desenvolvê-lo por razões esporádicas. Dentre as terapias adjuvantes abordadas, a radioterapia e a quimioprevenção se destacam, assim como o uso de tamoxifeno.

Foi avaliada ainda, a recorrência de câncer ipsilateral e contralateral e como a mastectomia profilática pode influenciar nos riscos e na sobrevida global. Tratando-se de uma nova manifestação ipsilateral, estudos apontam que não há diferenças significativas entre pacientes com fator genético associado e aquelas de origem esporádica quando submetidas à terapia conservadora da mama associada à radiação. Foram analisadas recorrências em 5 e 10 anos, e mesmo quando alguns autores apontaram importante diferença, não houve comprometimento da sobrevida global. É verificado que em pacientes com risco genético não necessariamente ocorreria maior risco de recorrência, seria mais provável um novo sítio tumoral. Em relação a recorrência contralateral, observou-se maior risco em mulheres com genes alterados.

De acordo com Smith e Isaacs (2012), é substancial o

maior risco que mulheres portadoras de alteração genética possui quando mantêm o tecido mamário contralateral após um diagnóstico de câncer primário⁶. A mastectomia profilática contralateral é discutida com ênfase nessa situação. Ressalta-se ainda "no geral, as pesquisas indicam que as mulheres que escolhem a mastectomia profilática contralateral estão geralmente satisfeitas com sua escolha e não experimentam uma redução na qualidade de vida após o procedimento⁶. No entanto, algumas mulheres demonstraram arrependimento após a mastectomia profilática. As razões alegadas para o arrependimento incluem mal resultado cosmético, menor percepção da sexualidade e da falta de esclarecimento sobre a eficácia da cirurgia profilática contralateral e triagem"⁶.

Em todo o material estudado foram detectados problemas que comprometem a análise eficaz dos dados acerca da indicação, aconselhamento e prognóstico, tais como a falta de estudos prospectivos e de follow up, diversos vieses de seleção para os estudos, pequenas amostras e pouca consideração psicossocial da paciente.

4. DISCUSSÃO

De A presença de uma mutação no gene supressor de tumor BRCA1/2 confere probabilidade e possibilidade de desenvolver não só o câncer de mama como também o câncer de ovário e próstata². No entanto, isto não confere maior risco e nem sinônimo de doença, estimando apenas probabilidade. A idade mais precoce, a maior prevalência de bilateralidade e a associação com possível desenvolvimento de outros tumores são as principais diferenças entre as portadoras de mutação genética e as mulheres de câncer esporádico^{1,2}.

A mastectomia profilática é trazida como um método que tenta reduzir os riscos de um possível prognóstico ruim, mas seu maior fundamento limite-se a tentar diminuir o medo, a expectativa e estresse vivido pela paciente que possui um histórico familiar forte de câncer de mama. Porém, este método traz uma falsa segurança, uma vez que é defendida baseando-se tão somente na alteração genética e esta não é suficiente. A existência de alterações no gene BRCA1 pode ser feito em determinada paciente, mas a defesa da mastectomia profilática se esvai quando se tem presente o grande número de mutações, bem como a impossibilidade de identificá-la especificamente (o locus)⁷. Assim não há justificativa plausível para sua realização.

A mastectomia profilática, portanto, é um procedimento o qual traz a paciente, alterações físicas, psicológicas e comportamentais, interferindo na percepção da autoestima, no seu bem-estar e na sua saúde psíquica e social⁸. Ela é optada por mulheres que possuem o fator genético predisponente, porém o teste preditivo avalia a presença de alterações nos genes BRCA1 e 2, sendo que para definir de fato um caráter genético hereditário, seria necessário que todos os membros acometidos pelo câncer de

mama naquela família tivessem a mesma alteração². E como esse tipo de levantamento não é feito, define-se como maior risco hereditário a presença de histórico de câncer de mama entre os parentes de primeiro grau com idade inferior a 50 anos, não sendo este parâmetro suficiente para determinação. Quando comparada a terapia conservadora da mama, a mastectomia possui a mesma taxa de sobrevida, não reduz mortalidade por câncer de mama e tem maior peso em reduzir a ocorrência de tumor contralateral. Estudos ainda apontam que em estágios iniciais do câncer, pacientes com mutação respondem da mesma forma que as pacientes livres de mutação à radioterapia⁹. Em se tratando de prognóstico favorável ou desfavorável, as pacientes com fator genético associado (principal motivo que leva a mastectomia profilática) possuem maior risco apenas na recorrência contralateral do câncer, numa porcentagem de 20 a 40% de maior risco. Terapias adjuvantes vêm sendo utilizadas como profilaxia para se evitar a retirada completa uni ou bilateral das mamas, tais como quimioterapia, radioterapia, uso de tamoxifeno, ooforectomia, inibidores PARP, entre outros que ainda estão em fase de estudo¹⁰.

Como ainda não possuem estudos prospectivos acerca da segurança e eficácia a longo prazo da mastectomia profilática, essa técnica mais radical acaba não sendo a opção mais viável, uma vez que, a terapia conservadora da mama associada a terapias adjuvantes iguala o risco ao câncer de origem esporádica⁹. Um número alto, cerca de 50%, de pacientes que possuem teste genético preditivo positivo se submetem a mastectomia profilática uni ou bilateral. Mas a grande parte dessa estimativa está relacionada ao pouco conhecimento e esclarecimento sobre os métodos e possíveis prognósticos, além da influência que o médico exerce sobre a paciente. O processo de decisão pela mastectomia como profilaxia deve ser totalmente eletivo e todas as informações conhecidas devem ser passadas a paciente.

Levando-se em consideração que a mama é um símbolo de feminilidade, sexualidade, autoestima e possui valor primordial na manutenção da espécie, e que o câncer de mama é uma das patologias mais temidas e presente no universo feminino, levanta-se a necessidade de maior aprimoramento dos estudos e de follow up. O objetivo deste trabalho não é determinar quando a mastectomia como medida profilática deve ser utilizada, nem se deve ou não ser feito o teste preditivo, e nem qual terapia auxiliar é melhor, esta revisão bibliográfica sistemática visa apenas esclarecer que a mastectomia profilática não aumenta sobrevida global, não reduzindo assim riscos para o surgimento do câncer de mama.

5. CONCLUSÃO

A mastectomia profilática ainda não possui critérios conclusivos para sua devida indicação e diante do que foi

exposto não é possível concluir que não há vantagem definitiva em se submeter a tal procedimento, não representando uma solução para o câncer de mama. Ressaltando que se trata apenas de evitar um possível risco preferencialmente em um grupo formado por apenas 5 a 10% das pacientes de câncer de mama e que estudos prospectivos são necessários para melhor avaliação.

REFERÊNCIAS

- [01] Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 325-330, set. 2005. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revi-sao3.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- [02] Dantas ELR, *et al.* Genética do câncer hereditário. *Rev Bras Cancerol*, v. 55, n. 3, p. 263-9, 2009.
- [03] Biazús J, *et al.* Mastectomia profilática: o sentimento e a razão. *Revista HCPA*, Porto Alegre, v.21, n.2, p.185-190, ago. 2001. Disponível em: <http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/RevistaCientifica/2001/2001_2.pdf#page=61>. Acesso em: 15 abr. 2015.
- [04] Monteiro AG, *et al.* O dilema da decisão de Mastectomia Bilateral como prevenção do Câncer de Mama: aspectos éticos e bioéticos. *Revista Centro Universitário São Camilo*, v. 5; n. 4, p. 443-450, set. 2011. Disponível em <<http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/89/A11.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2015.
- [05] Nestle-Kramling C, Kuhn T. Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers. *Breast Care*, Germany, v.7, n.5, p.378-382, out. 2012. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518951/>>. Acesso em: 21 abr. 2015.
- [06] Smith K, Isaacs C. BRCA Mutation Testing in Determining Breast Cancer Therapy. *National institutes of health*, Washington, v.17, n.6, p.492-499, nov. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240813/>>. Acesso em: 30 abr. 2015.
- [07] Maia CS, *et al.* Câncer de Mama: Profilaxia por Mastectomia na Presença de Alterações dos Genes BRCA1 e BRCA2. *Revista Saúde & Ciência Online*, v.5, n.2, p. 84-93, 2016.
- [08] Araújo IM de A, Fernandes AFC. The meaning of diagnostic of breast cancer for woman. *Escola Anna Nery*, v. 12, n. 4, p. 664-671, 2008.
- [09] Tiezzi DG. Breast-conserving surgery for breast cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 29, n. 8, p. 428-434, 2007.
- [10] Furtado LAC. Terapêuticas, diretrizes diagnósticas e.; URA, TERAT. Portaria N° 1.008, DE 30 de setembro de 2015.