



Diagnóstico Genético

*Entrevista concedida a
Ana Lúcia Azevedo*

José Bines



Mulheres do Estado do Rio de Janeiro contam agora com um serviço que poderá ajudar a prevenir cânceres de mama e ovário com ajuda de novas descobertas da genética. O serviço pioneiro de aconselhamento genético é fruto da iniciativa de profissionais do Instituto Nacional do Câncer (INCa), no Centro do Rio, e atende a mulheres com casos de câncer de mama ou ovário na família.

Coordenado pelo oncologista Dr. José Bines, o grupo dá assistência a parentes de pacientes do próprio INCa. A meta do grupo de aconselhamento genético é identificar mulheres com alto risco de câncer de mama e ovário e ajudá-las a evitar a doença com a combinação de métodos tão variados quanto o diagnóstico de genes associados ao câncer e atendimento psicológico. Numa segunda etapa do trabalho, a equipe também espera obter informações para produzir um perfil dos cânceres de mama e ovário adequado às características da mulher brasileira. Em entrevista à Revista Biotecnologia, Dr. José Bines conta que o trabalho ainda está no início, mas tem um caminho promissor pela frente com o avanço das técnicas de biologia molecular.

Dr. José Bines é médico, oncologista, responsável pelo Grupo de Aconselhamento Genético do INCa. Ele é formado pela UFRJ e tem Fellowship em Hematologia e Oncologia pela Northwestern University (Chicago). Obteve certificado em Clínica Médica e Oncologia pelo American Board of Internal Medicine.

BC&D - O que é aconselhamento genético?

José Bines - R: O objetivo do aconselhamento genético é analisar e explicar, em termos compreensíveis para os pacientes, o risco de desenvolver determinadas doenças. No nosso caso, de desenvolver câncer. Sempre que possível, a meta é oferecer propostas de prevenção e detecção precoce.

BC&D - Como surgiu a idéia de oferecer um serviço de aconselhamento genético no INCa para cânceres de mama e de ovário?

José Bines - Uma das linhas de pesquisa que mais tem se desenvolvido no campo do aconselhamento genético é justamente o estudo dos cânceres de mama e ovário. O INCa atende a um grande número de pacientes com essas doenças. Por isso, é importante que consigamos avançar no que diz respeito ao diagnóstico precoce e a prevenção.

BC&D - Quando o serviço de aconselhamento genético do INCa começou a funcionar?

José Bines - Começamos a formar o grupo em maio de 1999. Desde então, temos mantido reuniões semanais e em agosto passado iniciamos a parte de assistência propriamente dita.

BC&D - Quantos profissionais fazem parte do grupo?

José Bines - Além de mim, que sou oncologista, participam dois mastologistas, um ginecologista, duas psicólogas, uma enfermeira, uma assistente social e quatro geneticistas.

BC&D - Quantas pessoas já foram atendidas?

José Bines - Vinte mulheres já foram entrevistadas pelo grupo. Seis delas não se encaixavam nos critérios de risco para que precisassem ser testadas para identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, os dois maiores envolvidos em cânceres de mama e ovário de caráter hereditário. Com isso, 14 realizaram o teste de DNA para detecção do BRCA1 e do BRCA2. Nos baseamos na história familiar da mulher e na idade de aparecimento dos tumores na família.

BC&D - Como é feita a seleção de pacientes?

José Bines - Por enquanto, estamos atendendo somente pacientes do INCa. Elas são encaminhadas por outros médicos da instituição, que indicam nosso serviço para pacientes com história familiar e idade precoce (menos de 50 anos) de aparecimento de câncer de mama ou ovário. A avaliação sempre começa com

"A avaliação sempre começa com a pessoa que tem a doença, caso o teste seja positivo para mutação do BRCA1/BRCA2, passamos a avaliar os familiares"

a pessoa que tem a doença, caso o teste seja positivo para mutação do BRCA1/BRCA2, passamos a avaliar os familiares.

BC&D - Existem projetos de ampliar o serviço para outros tipos de câncer? Quais?

José Bines - Esse é apenas o início do serviço. Ainda neste ano pretendemos ampliar o serviço e atender a pacientes com câncer de intestino (colo-retal) e melanoma (câncer de pele). Há informa-

"...há possibilidade de prevenção e detecção precoce, os principais benefícios. O maior risco é o estresse psicológico ao qual a pessoa que tem mutações identificadas e não tem a doença estará exposta durante o restante da vida"

ções relativas à transmissão hereditária nesses tumores e estratégias que podem ser utilizadas na sua prevenção e detecção precoce.

BC&D - Qual é o papel da hereditariedade no câncer da mama? Qual é o percentual de casos associados à hereditariedade?

José Bines - Todo câncer é genético, isto é, decorrente de mutações. Porém, a maioria ocorre em células somáticas e não germinativas. A maioria dos tumores de mama são esporádicos, isto é, não são hereditários. Somente entre 5 e 10% dos tumores de mama são hereditários.

BC&D - Quando uma paciente é considerada em risco?

José Bines - Os critérios variam um pouco de acordo com cada serviço. Todavia, de modo geral, é considerada em risco a mulher que tiver história de mais de um caso na família com idade de aparecimento da doença antes dos 50 anos, câncer bilateral (presença de câncer de mama e ovário). Consideramos a combinação de todos esses fatores para calcular o risco de uma mulher. Quando o risco (calculado com o uso de tabelas) é maior do que 10%, há indicação para exames de detecção de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.

BC&D - Quantas mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 já foram associadas ao câncer de mama e de ovário?

José Bines - Há várias mutações nos dois genes: algumas de significado incerto, outras sem relação com o aumento do risco de câncer e outras diretamente relacionadas a um risco aumentado. Há três mutações principais associadas a um risco aumentado de câncer de mama e ovário, duas delas no BRCA1 e uma no BRCA2.

BC&D - Quais são as mais importantes?

José Bines -No BRCA1, a 185 delAG e 5382 insC. No BRCA2, a 6174 delT. (185 é a posição no gene, del indica deleção, ins é igual à inserção, AGCT são as bases nitrogenadas do DNA).

BC&D - Como é feito o aconselhamento genético?

José Bines - A paciente passa por uma série de avaliações. Inicialmente ela conversa com a assistente social. Depois é entrevistada por uma psicóloga. Só depois disso, passa para o exame médico. Fazemos um heredograma e um exame físico. Depois, estimamos o risco de uma paciente apresentar mutações. A pacien-

te sai da consulta com um consentimento informado, que é um documento no qual expomos os riscos e benefícios para testagem. A paciente deve retornar após três semanas para nos trazer questões que possam ter surgido nesse período e o consentimento assinado (caso queira se submeter à testagem). Nessa segunda etapa, coletamos sangue para exame. Fazemos uma outra consulta que começa com uma avaliação psicológica e, finalmente, damos os resultados do exame genético. Caso a paciente tenha mutação característica, o próximo passo é a avaliação de familiares de primeiro grau (mãe, irmãs e filhas com mais de 21 anos).

BC&D - Como tem sido a resposta das pacientes ao serviço?

José Bines - A aceitação tem sido muito boa. As pessoas têm se mostrado interessadas e compreendem exatamente a função da testagem. Há pouca alteração na conduta no que diz respeito a mulheres que já têm câncer. O principal objetivo é o aconselhamento dos familiares.

BC&D - Os métodos de diagnóstico genético existentes oferecem que margem de acurácia?

José Bines - Fazemos o sequenciamento de todo o DNA dos genes BRCA1 e BRCA2, considerado o teste padrão ("gold-standard"). Até o momento, encontramos mutações clássicas. É importante ressaltar que algumas mutações são de signifi-

"A maioria dos tumores de mama são esporádicos, isto é, não são hereditários. Somente entre 5 e 10% dos tumores de mama são hereditários"

cado incerto, isto é, não se sabe se estão associadas a um risco aumentado de câncer de mama ou ovário. Ainda pode se tratar de um câncer hereditário, porém, com uma mutação num gene ainda não identificado.


BC&D - Os resultados ficam prontos em quanto tempo?

José Bines - Entre dois e três meses.

BC&D - Nos últimos anos têm havido um grande desenvolvimento na área de testes genéticos. Que tipo de benefício, e também de risco, essa nova forma de diagnóstico traz para pacientes com câncer e suas famílias?

José Bines - Não há evidência de aumento de sobrevida, porém há possibilidade de prevenção e detecção precoce, os principais benefícios. O maior risco é o estresse psicológico ao qual a pessoa que tem mutações identificadas e não tem a doença estará exposta durante o restante da vida.

BC&D - Que tipo de aplicação médica mais imediata o Projeto Genoma Humano pode ter?

José Bines - O conhecimento do código genético humano permitirá avaliar as alterações existentes, sua associação com doenças e a busca de caminhos para a prevenção e tratamento. 

Etapas do aconselhamento genético para mulheres com mutações associadas aos genes BRCA1 e BRCA2 identificadas:

CÂNCER DE MAMA :

Deteção: Auto-exame da mama uma vez por mês a partir dos 25 anos; realização de exame médico a cada seis meses para mulheres com mais de 25 anos; mamografia uma vez por ano entre os 25 e os 35 anos.

Quimioprevenção: Os médicos do INCa ainda não recomendam remédios para prevenção porque não existem estudos suficientes que indiquem sua eficiência e segurança. No Estados Unidos, estudos com a droga tamoxifeno revelaram que ela pode diminuir em 50% o número de casos de câncer de mama não relacionados à hereditariedade em mulheres com mais de 60 anos. Porém, os médicos não sabem se ela teria o mesmo êxito contra tumores associados a genes específicos. Há pesquisas com resultados semelhantes com o medicamento raloxifeno.

Cirurgia: Segundo Dr. José Bines, a remoção dos ovários pode diminuir em até 50% o risco de uma mulher contrair tumor maligno na mama. Os médicos, todavia, só recomendam a cirurgia de

ooforectomia para mulheres que já têm filhos e podem suportar os problemas causados por uma menopausa precoce. A outra opção é bem mais radical. A mastectomia (extirpação da mama) pode diminuir o risco da doença em 90% em mulheres sem mutações nos genes. Todavia, não há resultados para mulheres com risco associado ao câncer hereditário. Dr. José Bines diz que por ser uma decisão drástica, precisa ser muito bem avaliada por médico e paciente.

CÂNCER DE OVÁRIO :

Deteção: Os médicos recomendam um exame de sangue para detectar uma substância chamada CA-125 (cujos níveis são alterados pelo câncer) a cada seis meses. Eles também sugerem a realização de uma exame de ultra-som transvaginal a cada seis meses.

Quimioprevenção: As pílulas anticoncepcionais comuns são a melhor opção. Elas podem diminuir em 50% o risco de câncer de ovário.

Cirurgia: Para algumas pacientes, os médicos recomendam a ooforectomia.