

Histerectomia durante a salpingo-ooforectomia redutora de risco em mulheres com mutações deletérias nos genes BRCA1 ou BRCA2. Indicar ou não?

Hysterectomy during risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA mutations: indicate or not?

Cesar Cabello¹

Em mulheres sadias com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2, as cirurgias de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) são os instrumentos mais importantes na diminuição da incidência e da mortalidade por cânceres de mama e ovário¹⁻⁴. A SORR, isoladamente e quando realizada no período da pré-menopausa, reduz pela metade o risco de câncer de mama, bem como a morte específica pelos cânceres de mama e trompa-ovário ou por causas gerais^{3,4}. Por essa razão, essa última técnica tem sido a preferencial em muitos países desenvolvidos⁵. Recomenda-se que nos casos de BRCA1+ a cirurgia seja feita por volta dos 35 anos, enquanto para as pacientes com mutações deletérias no BRCA2 a idade indicada é aos 40 anos⁶.

De qualquer forma, não existe, até o momento, consenso em relação à necessidade de se realizar histerectomia durante o procedimento da SORR em mulheres com mutações nesses genes (BRCA+). Em muitas séries, em até 50% das vezes a retirada do útero é incluída, por razões não especificadas, no procedimento de extirpação tubo-ovariano.

Nesse contexto, o artigo de Shu et al.⁷ apresentou uma coorte prospectiva multicêntrica (EUA e Reino Unido) de 1.083 mulheres com mutações deletérias nos genes BRCA (627 BRCA1+ e 453 BRCA2+), seguida, em média, por 5,1 anos após a SORR sem histerectomias. A média da idade foi de 45,6 anos (IC95% 40,9–52,5), 8 cânceres uterinos foram observados (4,3 esperados; a razão observados/esperados [O:E] foi de 1,9 — IC95% 0,8–3,7; p=0,09). Não houve aumento para câncer endometrial ou sarcomas uterinos de forma geral. Porém foram observados 5 carcinomas serosos ou serosos “like” (4 BRCA1+ e 1 BRCA2+) 7,2 a 12,9 anos após a SORR (BRCA1+ 0,18 esperados [O:E razão 22,2; IC95% 6,1–56,9; p<0,001]; BRCA2+ 0,16 esperados [O:E razão 6,4; IC95% 0,2–35,5; p=0,15]). Apesar de não ter sido observado aumento significativo do número esperado de casos de cânceres de útero, mesmo se todos os subtipos histológicos fossem considerados, os casos mais agressivos (serosos e serosos “like”) foram mais predominantes no grupo BRCA1+. Os achados são análogos às lesões serosas de alto grau em trompas e ovários, mais frequentes nas portadoras de BRCA1+. Esses dados são compatíveis com outras séries que observaram entre 1,4 e 9,9% de mutações em BRCA1 em casos de carcinomas serosos endometriais⁸. Os números de Shu et al.⁷ não permitem análise de sobrevida, mas podem ser considerados na avaliação do custo-benefício das histerectomias nessas populações. É difícil de saber o quanto de morbidade é acrescentado pela histerectomia nas mulheres que já serão submetidas à SORR. Esses dados não estão disponíveis. É provável que o impacto em termos de morbimortalidade seja insignificante, principalmente com o crescente uso de técnicas cirúrgicas eletivas minimamente invasivas⁹.

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Cabello – Avenida Engenheiro Carlos Stevenson, 885 – Nova Campinas – CEP: 13092-132 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: cabello@correionet.com.br; cabello@unicamp.br

Além disso, em mulheres sadias (sem cânceres) submetidas às duas modalidades de cirurgias redutoras de risco (MBRR e SORR), nas quais foram realizadas histerectomias, verificou-se a possibilidade de se administrar terapia de reposição hormonal (TRH) apenas com estrógenos (sem necessidade de progestógenos). Apesar de Rebbeck et al.¹⁰, no *Prose Study*, demonstrarem que o uso de TRH (com estrógenos e progestógenos) após a SORR não diminui a proteção em relação ao câncer de mama, os dados do ensaio clínico *Women's Health Initiative* (WHI) mostraram diminuição da morte por câncer de mama em usuárias de TRH apenas com estrógenos isolados¹¹.

Dessa forma, com base nesses novos dados, apesar de preliminares, parece lógico que em portadoras de mutações deletérias nos genes BRCA e candidatas a SORR que optaram por não ter mais prole também seja apresentada a possibilidade da histerectomia. Todas as informações devem ser minuciosamente discutidas e particularizadas com as mulheres.

Por outro lado, em mulheres com mutações deletérias em genes não BRCA, por exemplo, nos que caracterizam a Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), ou nos genes BRIP1, RAD51C e RAD51D, em que a SORR pode ser indicada, a realização da histerectomia deve ser considerada apenas nos casos de Síndrome de Lynch, devido ao risco aumentado de câncer de útero já bem estabelecido nesses casos⁶.

Referências

1. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. The Cochrane Library. 2010;(11):CD002748.
2. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
3. Domcheck SM, Friebel TM, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
4. Domcheck SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(3):223-9.
5. Metcalfe K, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, Moller P, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2017-22.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Version 2.2016. BRCA-related breast and/or ovarian cancer syndrome. [cited 2016 sep. 27]. Available from: www.nccn.org.
7. Shu C, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434-40.
8. Leah CA, Huh WK, Alvarez RD. Drawing the line in risk-reducing gynecologic surgery in women with a BRCA mutation. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1409-10.
9. Ma IT, Gray RJ, Wasif N, Butler KA, Cornella JL, Magrina JF, et al. Outcomes of concurrent breast and gynecologic risk reduction surgery. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:77-83.
10. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10.
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):476-86.