

CAPÍTULO 3

LANDSCAPE DE BIOMARCADORES PREDITIVOS GERMINATIVOS NA ONCOLOGIA

Bernardo Garicochea

Oncologista e hematologista – Grupo Oncoclínicas, Rio Grande do Sul

Andressa Katine Souza

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Distrito Federal

Marcela Bulcao

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro

Genes que caracterizam padrões síndrômicos típicos estão associados a mutações em até 10% de todos os cânceres. Alguns com fenótipo exclusivo de neoplasias em uma ou mais topografias, outros, com achados clínicos diferentes de neoplasias. O padrão mendeliano de transmissão dessas síndromes geralmente é dominante e, em algumas vezes, recessivo. A herança de genes com variantes que podem aumentar sutilmente o risco para câncer cria uma outra categoria de casos de predisposição a câncer, chamada de herança poligênica. Pacientes com síndromes de câncer hereditário têm, portanto, uma característica em comum: uma herança germinativa.

Herança germinativa e câncer hereditário

A observação de que o câncer parece obedecer a um padrão hereditário é bastante antiga, mas a sua compreensão e a sua descrição tornam-se mais comuns após os trabalhos de Darwin e o ressurgimento dos estudos de Mendel no final do século XIX. Apesar do aumento logarítmico da população nas últimas décadas do século XIX e nas primeiras décadas do século XX, mesmo com famílias muito extensas e que poderiam fornecer muitos dados de segregação genética, as pessoas tinham baixa expectativa de vida e a documentação do tipo de câncer em uma época em que a patologia nascia ainda era uma tarefa complicada. O relato do neurologista Paul Broca sobre a quantidade de cânceres de mama e ovário na família de sua esposa e a publicação de Warthin sobre uma família da área rural de Minnesota, nos Estados Unidos, com casos de câncer de cólon e útero foram frutos da profunda capacidade de observação desses indivíduos e produtos de situações incomuns em que a penetrância altíssima dos alelos mutados afetava indivíduos muito jovens¹.

A partir dos anos de 1970, o desenvolvimento de modelos matemáticos mais avançados permitiu que pesquisadores, ao estudar famílias com alta frequência de câncer de mesma topografia, estabelecessem que esses casos tinham uma altíssima probabilidade de serem resultados de uma herança mendeliana clássica, em que o pai ou a mãe (e em alguns casos, ambos) eram os transmissores do alelo mutado pela linhagem germinativa. Foi com auxílio de análise Bayesiana que Henry Lynch descreveu a síndrome que leva seu nome, analisando diversas famílias com o mesmo padrão de distribuição de câncer².

Estudo de famílias com câncer e seu papel na definição de síndromes hereditárias

Pacientes provenientes de famílias com casos de câncer que sugerem uma transmissão hereditária devem ser avaliados cuidadosamente em uma consulta com aconselhador genético. Os dados dos familiares que tiveram câncer, especialmente

a idade do diagnóstico, órgãos afetados e, se for o caso, a idade do óbito e causa. A confirmação desses dados por meio da obtenção de laudos anatomopatológicos é extremamente aconselhável, mas costuma ser bastante difícil, notadamente em familiares mais distantes ou de gerações acima da dos pais. O aconselhador deve ter extremo cuidado em verificar a presença de familiares de segundo e terceiro graus, sendo que dados dos irmãos dos avós, por exemplo, podem ser fortes guias de definição de risco de hereditariedade para câncer em famílias que são muito pequenas ou compostas por um excesso de homens ou mulheres. Esses casos dificultam a assertividade sobre o risco de certos tipos de câncer por conta da não expressão do fenótipo. Por exemplo, uma paciente com câncer de mama muito jovem ou triplo-negativo poderia ser portadora de uma mutação transmitida pelo lado paterno e o pai poderia ter tido três irmãos, o que seria um complicador para verificação de fenótipo para câncer de mama e de ovário hereditários. A referência de primos ou tios com certos traços fenotípicos pode ser muito útil na investigação de casos como neurofibromatose, retinoblastoma e neoplasia endócrina múltipla ou de certas síndromes hamatomatosas, como Peutz-Jeghers e Cowden, ou de síndromes poliposas, como a polipose adenomatosa familiar ou a polipose juvenil.

A maioria dos casos identificados como síndrômicos surge atualmente de indivíduos com câncer em idade muito precoce ou com história de câncer múltiplo ou com tumores extremamente raros, independentemente da história familiar. Dessa forma, a construção de heredogramas e a obtenção de dados familiares seguem como elementos muito importantes na busca de pacientes síndrômicos, mas constituem apenas uma ferramenta de auxílio na anamnese³.

A tabela 1 representa as síndromes de câncer hereditário mais comuns e suas características genéticas e clínicas.

Tabela 1. Síndromes de alto risco para câncer de mama
Câncer de mama e de ovário hereditários

Gene	BRCA1	BRCA2
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Tipo/função	Supressão tumoral, reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica	Supressão tumoral, reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica
Localização	Cromossomo 17q21	Cromossomo 13q13.1
Tumores associados	Risco aumentado para câncer de mama e ovário mais precoce, segundo primário de mama, tumores triplo-negativos, pâncreas, mama masculino, melanoma	Risco aumentado para câncer de mama, segundo primário de mama, ovário, pâncreas, mama masculino, próstata, melanoma
Risco de câncer de mama/histologia	Risco de câncer de mama até 80 anos (cerca de 70%) 80% <i>basal-like</i> (triplo-negativo)	Risco de câncer de mama até 80 anos (cerca de 70%) Todos os subtipos
Risco de segundo câncer de mama	Segundo tumor de mama em cinco anos – 9% a 20%	Segundo tumor de mama em cinco anos – 3% a 12%
Risco de câncer de ovário	Câncer de ovário até 70 anos (cerca de 44%)	Câncer de ovário até 70 anos (cerca de 17%)

Síndrome de Li-Fraumeni

Gene	TP53
Herança	Autossômica dominante
Tipo/função	Regula ciclo celular, responde a danos ao DNA
Localização	Cromossomo 17p13.1
Riscos	50% dos portadores desenvolvem tumores antes dos 40 anos 90% dos portadores devem desenvolver câncer até 60 anos Alto risco para desenvolvimento de múltiplos tumores Maior incidência de tumores secundários após radioterapia
Tumores na infância	Sarcomas, tumores do SNC, câncer adrenocortical, tumor de Wilms, leucemias e linfomas
Tumores no adulto	Sarcomas, câncer de mama, melanoma, tumor de células germinativas, câncer gástrico, câncer de pâncreas, câncer de pulmão, câncer de laringe, câncer de próstata, leucemias e linfomas
Risco para câncer de mama/histologia	Risco de 85% até os 70 anos Câncer de mama: 80% HER positivo ou filoide

Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário

Gene	CDH1
Herança	Autossômica dominante
Tipo/função	Supressão tumoral Codifica a caderina, proteína responsável pela adesão célula-célula e invasão celular
Localização	Cromossomo 16q22.1
Riscos	Câncer lobular de mama (42%), câncer gástrico (70%-85%), colorretal
Risco para câncer de mama/histologia	Risco de 39% a 52% até os 80 anos Câncer lobular de mama

Síndrome de Cowden

Gene	PTEN
Herança	Autossômica dominante
Tipo/função	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 10q22-q23
Riscos	Hamartomas e neoplasias benignas e malignas. Aumento de risco para neoplasias de endométrio (19%-28%), de tireoide (21%-38%) e de cólon (9%-16%)
Risco para câncer de mama/histologia	Risco de 85% a 90% ao longo da vida Tumores bilaterais em um terço das portadoras Idade precoce (40 anos). Média de 38 a 46 anos
Lesões benignas da mama	67% dos pacientes. Doença fibrocística, hiperplasia ductal, fibroadenomas e papilomas

Síndrome de Peutz-Jeghers

Gene	STK11 (LKB1)
Herança	Autossômica dominante
Tipo/função	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 19p13.3
Predisposição	Pólipos hamartomatosos, hiperpigmentação cutaneomucosa
Riscos	Risco aumentado para estômago, cólon, intestino delgado, tumores germinativos de ovário e testículo (cordão sexual, células de Sertoli) e pâncreas
Risco para câncer de mama	Risco de 32% a 54% até os 60 anos

Síndromes de risco moderado para câncer de mama

Gene	PALB2	ATM	CHEK2
Herança	Autossômica dominante Autossômica recessiva (anemia de Fanconi)	Autossômica dominante Autossômica recessiva (ataxia e telangectasia)	Autossômica dominante
Tipo/Função	Supressão tumoral, reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica	Supressão tumoral, reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica. Proteína quinase atua na resposta a danos no DNA pelas vias <i>p53</i> , <i>BRCA1</i> e <i>CHEK2</i>	Supressão tumoral, reparo do DNA por HRD, regula ciclo celular
Localização	Cromossomo 16p12.2	Cromossomo 11q22.3	Cromossomo 22q12.1
Riscos	Aumenta risco para câncer de mama masculino, ovário e pâncreas	Aumenta risco para câncer de mama masculino, ovário e pâncreas	Risco aumentado de segundo tumor de mama, câncer de mama masculino e cólon
Risco para câncer de mama/histologia	Risco de 33% a 58% ao longo da vida Todos os subtipos	Risco de 20% ao longo da vida Todos os subtipos	Risco de 20% a 30% ao longo da vida RE +

Síndrome de Lynch

Gene	MLH1	MSH2 e EPCAM	MSH6	PMS2
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante Autossômica recessiva (deficiência bialélica – constitucional de genes de reparo – CMMRD)
Tipo/função	Supressão tumoral, reparo do DNA de erro por malpareamento	Supressão tumoral, reparo do DNA de erro por malpareamento	Supressão tumoral, reparo do DNA de erro por malpareamento	Supressão tumoral, reparo do DNA de erro por malpareamento
Localização	Cromossomo 3p22.2	Cromossomo 2p21-p16.3	Cromossomo 2p16.3	Cromossomo 7p22.1
Imuno-histoquímica	MLH1 (-) MLH1 (-) e PMS2 (-)	MSH2 (-) MSH2 (-) e MSH6 (-)	MSH6 (-) MSH2 (-) e MSH6 (-)	PMS2 (-) MLH1 (-) e PMS2 (-)
PCR	MSI-H Se BRAF V600E (+) > tumor esporádico	MSI-H	MSI-H	MSI-H

Veja esse conteúdo na íntegra acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

