

ONCOGENÉTICA

1. Genética do câncer hereditário
2. Câncer de mama e ovários hereditários
3. Síndrome de Cowden
4. Síndrome de Li-Fraumeni
5. Síndrome de Lynch
6. Polipose adenomatosa familiar (FAP)
7. Polipose associada a MUTYH (MAP)
8. Neoplasias endócrinas múltiplas
9. Neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2)
10. Síndrome de Von Hippel-Lindau

COLABORADORES

Coordenador



Dr. Bernardo Garicochea

Oncologista e hematologista da Oncoclínicas RS; participação em sociedades/fellowship e cadeiras acadêmicas ocupadas: American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH); professor adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da PUC-RS; diretor (professor titular) de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUC-RS

Professores



Dr^a. Marcela Bulcão

Oncologista Clínica da Oncoclínicas - RJ; residência em Oncologia Clínica na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); pós-graduação em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa (IIEP) Albert Einstein



Dr^a. Andreza Karine Souto

Oncologista clínica da Oncoclínicas - DF; observership em Câncer de Mama no Rena Rowan Breast Center, na Universidade da Pensilvânia (Filadélfia, Estados Unidos); especialista em Cuidados Paliativos e Psicossocio-Oncologia pelo Pallium Latinoamerica, de Buenos Aires, e pelo Oxford Ceter of Palliative Care, da Grã-Bretanha; membro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Oncogenética

Capítulo 1

Genética do câncer hereditário



Cerca de 10% de todos os casos de câncer humano estão associados a mutações em genes envolvidos em funções celulares críticas. A observação cuidadosa desses casos, sua catalogação e correlação clínica associados ao avanço na tecnologia de sequenciamento de DNA permitiram que, atualmente, o estudo de mutações germinativas em certos genes seja uma das mais importantes ferramentas de prevenção contra o câncer, além de permitirem uma decisão terapêutica mais apropriada em muitos casos. Neste capítulo, vamos discutir alguns princípios de genética aplicada à Oncologia, tecnologias de detecção de mutação e, finalmente, características das síndromes mais comuns.

Todo o descontrole da maquinaria de funcionamento de uma célula cancerosa passa por alterações químicas na estrutura dos genes ou de seus elementos reguladores.

As alterações acumuladas no DNA da célula cancerosa são produto de uma alteração inicial que pode ser tanto herdada (ou seja, já presente no zigoto), e por isso chamada de **germinativa**, ou adquirida espontaneamente pela célula, sendo chamada de **somática**. Portanto, síndromes de predisposição hereditária para câncer são resultado de mutações transmitidas do lado paterno ou materno por meio das células germinativas (óvulo e espermatozoide). As síndromes de predisposição a câncer conhecidas até o momento são de **heranças autossômica, ou seja, não envolvem os cromossomos sexuais e são dominantes em sua grande maioria**. Os genes afetados nessas síndromes são frequentemente genes com **características de supressores de tumor ou de reparo de DNA**.

Mais de uma centena de mutações germinativas já foram correlacionadas com síndromes hereditárias, mas, com exceção de algumas dezenas de genes, a maioria das síndromes de predisposição de câncer é associada a mutações germinativas muito raras.

Síndromes de câncer hereditário e com características fenotípicas: a suspeita de uma síndrome de câncer hereditário geralmente acontece por meio de:

1. Observação de padrões específicos de câncer na história da família (ex.: muitos casos de um mesmo tipo de câncer em um dos lados da família, certa combinação de cânceres em um mesmo lado da família);
2. Idade de diagnóstico muito precoce de câncer;
3. Diagnóstico de câncer raro, ou de topografia menos comum – adrenal, sarcoma, ovário, cólon direito ou mama em homem;
4. Diagnóstico de câncer com um determinado tipo histológico – carcinoma medular de tireoide, carcinoma de pequenas células de ovário, carcinoma triplo negativo de mama, oncocitoma de rim;
5. Mais de um caso de câncer em um mesmo indivíduo.

A história familiar é uma ferramenta importantíssima para que sejam detectados casos suspeitos de câncer hereditário, mas é importante ressaltar que muitos pacientes com mutações germinativas não apresentam uma história familiar compatível com hereditariedade. Por exemplo, metade dos casos de câncer de pâncreas com mutações germinativa não tem nenhuma história detectável na família.

A razão para isso deve-se a alguns fatores, que também explicam as diferenças de apresentação de câncer em famílias portadoras de mutação^{1,2}:

1. Penetrância do gene – Penetrância é a percentagem de casos em que um genótipo gera um fenótipo. No caso específico de câncer hereditário, penetrância se refere à frequência esperada de certo tipo de câncer no portador da mutação durante toda a vida. Algumas mutações têm forte penetrância para um câncer específico (mutação no gene RET e carcinoma medular de tireoide, mutações em BRCA1, BRCA2, CDH1 ou TP53 e câncer de mama, mutações de gene de reparo de pareamento no DNA e câncer de cólon ou endométrio, mutação no gene APC e polipose adenomatosa familiar). Variantes genéticas com penetrância mais baixa podem pular gerações, simplesmente porque não se manifestam em vários portadores. Mesmo em genes de alta penetrância, esta pode ser menos ou mais intensa dependendo do tipo de mutação e do tipo de dano que causa no gene.

2. Alelos modificadores de risco – Cada gene apresenta mais de uma forma de configuração. Discretas modificações na sequência, como a troca de uma base por outra, podem aparecer com uma alta frequência em determinada população. Essas variações são encontradas em todas as pessoas. Mas algumas delas, apesar de infrequentes (1%, 2% ou 5% da população), têm capacidade de modificar levemente o fenótipo. No caso de câncer hereditário, a herança de uma ou de algumas dessas variantes modificadoras de risco tem um impacto pequeno no risco final. Mas um número considerável de indivíduos pode herdar vários desses alelos da parte materna e paterna, e, nesse caso, o risco da mutação principal pode aumentar muito. Por isso há uma variação tão grande de casos de câncer, de idade do diagnóstico e de formas de apresentação em cada indivíduo de uma família portadora da mutação. Esses genes modificadores, quando avaliados em conjunto, são chamados de herança poligênica e determinam um fator importante na avaliação de risco de um indivíduo proveniente de uma família com câncer hereditário.

3. Fatores ambientais – Uma área muito difícil de ser estudada é a relativa à relação de condições ambientais (dietéticas, hábitos de vida e comorbidades muito comuns) e seu papel na maior ou menor intensidade da expressão de um gene. Mas certos fatores podem aumentar o risco de outros cânceres em indivíduos com mutação, como o uso de radiação em portadores de síndrome de Li-Fraumeni.



4. Dados indisponíveis na história familiar – Indivíduos adotados ou que perderam o contato com parentes da primeira geração poderão aparecer com câncer hereditário, mas sem conseguir referir uma história familiar prévia. A imprecisão nas informações sobre casos de câncer na família pode ser outra causa. Finalmente, a configuração das famílias pode ser um fator de confusão: um pai que teve três irmãos pode transmitir uma mutação para câncer de mama e ovário para a filha, e não se observará nenhuma manifestação fenotípica na família dela. Outra situação complicada é quando as famílias são muito pequenas, situação cada vez mais frequente nas gerações atuais.

Síndromes hereditárias e transmissão de mutações – Por se tratar de uma herança autossômica dominante na grande maioria dos casos, cada descendente do portador tem, a priori, 50% de chance de ser também portador. No caso de síndromes recessivas (como a polipose de cólon por mutação no gene *MUTYH*), o fenótipo só se manifesta se o pai e a mãe passarem a mutação para o descendente. Caso contrário, o portador em heterozigose manifesta apenas uma forma bastante branda de polipose.

Aconselhamento genético – Refere-se à avaliação por profissional treinado em oncogenética de indivíduos e famílias suspeitos de serem portadores de uma síndrome de câncer hereditário. Esse profissional então coleta a história médica detalhada do paciente e sua família, casos de câncer e idade no diagnóstico e etnia. Por meio de programas baseados em análise Bayesiana ou/e regressão logística regressiva, eles estabelecem o risco pré-teste de existir uma mutação dominante na família, solicitam testes genéticos e, finalmente, com o teste em mãos, indicam qual é a melhor estratégia de prevenção associada àquele gene mutado.

Diagnóstico de síndromes hereditárias – O diagnóstico definitivo de uma síndrome hereditária depende do achado de uma mutação patogênica no gene suspeito de causar o fenótipo observado na família ou no indivíduo. Estudo do heredograma e outros testes indiretos podem fazer com que a suspeita seja muito elevada, mas não são por si só diagnósticos definitivos.

Métodos indiretos de suspeição de síndromes hereditárias

1. Critérios genéticos baseados no fenótipo da família – Nos períodos anteriores à disponibilidade de exames de DNA confiáveis, dispunha-se apenas de critérios clínicos para o diagnóstico de uma síndrome de câncer hereditário. Assim, a síndrome de Lynch era definida pelos critérios de Amsterdam (três pessoas com câncer de cólon, todas relacionadas entre si, uma delas com menos de 50 anos no diagnóstico), a síndrome de câncer pancreático familiar, como três casos de câncer de pâncreas em duas gerações, ou a síndrome de

Li-Fraumeni, por uma série de critérios maiores e menores. Evidentemente, a maioria dos portadores dessas síndromes não era detectada por esses recursos. Mas eles servem como base para avançar uma investigação genética, especialmente em locais onde os recursos de testagem de DNA são limitados.

2. Critérios clínicos – Algumas síndromes de câncer hereditário acompanham fenótipos tipicamente distintos. Pacientes com síndrome de Cowden, além do risco aumentado para câncer de mama e tireoide, costumam apresentar triquilemomas e pápulas papilomatosas, além de macrocefalia; pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, além do risco aumentado de neoplasias no trato digestivo e mama, apresentam lesões hiperpigmentadas típicas na face e mãos. Pacientes com polipose adenomatosa familiar, além dos milhares de pólipos de cólon de surgimento muito precoce, apresentam tumores desmoides e lesões na retina.

3. Detecção de proteínas anômalas ou marcadores biológicos – Muitas mutações genéticas resultam em proteínas com terminação prematura, e, em certos casos, é possível a detecção da não expressão dessas proteínas por imuno-histoquímica. Para que isso seja possível, os dois alelos do gene que transcreve a proteína devem estar comprometidos. Como a perda do segundo alelo, aos moldes dos genes supressores de tumor, acontece apenas na célula cancerosa, a detecção imuno-histoquímica só consegue ser de utilidade no estudo de tumores de pacientes com algumas síndromes. Esse teste não serve para a detecção de portadores de uma mutação, já que todos os portadores terão um alelo funcional que resultará na expressão da proteína. De maneira geral, o uso de imuno-histoquímica no auxílio de detecção de síndromes hereditárias está bem documentado em síndrome de Lynch, em que as mutações são frequentemente caracterizadas por produção de proteínas não funcionantes e, portanto, detectáveis por esse método barato e rápido. A perda de expressão de proteínas correspondentes aos genes da síndrome de Lynch é fortemente sugestiva, mas não diagnóstica de síndrome de Lynch^{2,3}.

Algumas síndromes hereditárias, representando exatamente o dano provocado por sua ausência de função, deixam certas escaras ou cicatrizes específicas no DNA. Essa é uma situação típica de genes de reparo de DNA e pode ser observada tanto em síndrome de Lynch quanto em genes de recombinação homóloga (BRCA1, BRCA2 e genes associados). No caso da síndrome de Lynch, o tipo de cicatriz observada chama-se instabilidade de microssatélites. Existem testes comercialmente disponíveis para detectar esse tipo de achado. Casos de Instabilidade de microssatélites podem também ser vistos em cânceres não associados à síndrome de Lynch, e isso pode ser muito importante para decisão do uso de imunoterapia. Pacientes com instabilidade de microssatélites em tumores que fazem parte da constelação de síndrome de Lynch quase certamente são portadores da síndrome^{2,3}. Mas há exceções.



Quanto aos genes de que participam de recombinação homóloga, há vários achados moleculares compatíveis com a deficiência desse sistema. Apesar de haver testes comercialmente disponíveis que os detectam e fornecem o resultado sob forma de um escore, ainda não há estudos suficientes para validação definitiva do teste.

4. Sequenciamento de DNA – Os tipos de alterações químicas observados no DNA germinativo de pacientes com câncer hereditário podem ser:

- **Indels** – Inserções ou deleções de uma ou algumas bases, que afetam diretamente o código de leitura, gerando uma proteína anômala. Deleções mais extensas, envolvendo mais do que 20 pares de bases, podem ser mais difíceis de classificar.
- **Translocações** – Nesse caso, um determinado gene tem parte de sua estrutura fusionada com um segmento ativo ou não de outro gene. Translocações germinativas são extremamente raras e geralmente ocorrem em síndromes diferentes das síndromes oncológicas.
- **CNV** – Ou variações no número de cópias. Amplificações ou deleções de parte extensas de um gene podem ocorrer dentro da sequência do próprio gene, o que produziria uma proteína sem função. O achado de CNVs depende de tecnologias auxiliares ao sequenciamento para serem identificadas.
- **SNV ou variações de nucleotídeo único** – essas alterações são as mais difíceis de interpretar. A modificação de uma base apenas em um *triplet* de codificação pode gerar um aminoácido completamente diferente do usual e ser patogênica. Outras vezes, essa troca de aminoácido não produz nenhuma alteração na função da proteína. Essas mutações são chamadas de missense. Sempre que uma mutação missense muito rara ou ainda pouco catalogada é encontrada em um gene, pode haver uma séria discordância entre os métodos de interpretação desta, e chamamos de variante de significado incerto. Mutações missense que geram um códon de parada (parada antecipada da leitura da proteína) são quase todas patogênicas.

Na rotina diagnóstica hoje, utilizam-se três métodos básicos para a localização de mutações patogênicas, o PCR em tempo real e o sequenciamento por método Sanger (unidirecional) ou por *next generation* (NGS).

- **PCR em tempo real** – Um método barato, rápido e preciso para a localização de mutações já conhecidas. Por exemplo, em famílias em que a mutação já é conhecida e na qual se procura indivíduos portadores. Esse método ainda é utilizado para situações em que determinado gene tem um “hot spot”, como as mutações de judeus Ashkenazi em BRCA1 e 2 ou a

mutação brasileira de TP53, mas apenas se no local não existirem técnicas mais abrangentes de sequenciamento.

- **Sanger** – O método Sanger faz a leitura a partir de fragmentos de DNA que são obtidos por amplificação de regiões de 100 a 200 bases de cada gene. Posteriormente, esses fragmentos são ordenados e lidos base a base. Esse método é bastante laborioso e não detecta bem sequências de homopolímeros (repetições longas de uma mesma base) ou deleções mais extensas. Na prática, é mais utilizado hoje para sequenciamento de genes únicos ou para confirmação de uma mutação encontrada no teste por NGS. Quando a técnica de Sanger é utilizada, é fundamental que a pesquisa de grandes deleções seja feita por uma técnica auxiliar. *Multiplex ligation probe dependent* (MPLA) é a técnica atualmente predileta e utiliza sondas de DNA com grande extensão de forma a cobrir grande parte do gene, assim detectando áreas do gene que podem estar faltando.

- O padrão de sequenciamento mais informativo atualmente é o método NGS. Esse método permite a análise de múltiplos genes simultaneamente por meio de um método de análise química distinta daquela usada pelo método Sanger. Todos os éxons de um DNA podem ser estudados (técnica chamada *whole exome sequencing* – WGS) ou mesmo todo o genoma (uma técnica chamada *whole genome sequencing* – WES). No caso de síndromes hereditárias para câncer, a análise de um número limitado de genes (chamado de painel) é suficiente. Como essa técnica envolve no máximo 100 ou 150 genes, a leitura de cada gene pode ser feita centenas de vezes e permite a detecção por técnicas de bioinformática e a análise de CNV em um único exame. Sempre que uma avaliação de CNV detecta uma provável deleção, esse resultado é comprovado por MLPA. A análise de informações geradas por NGS é feita por algoritmos muito sofisticados e interpretada por computadores conectados a bancos de dados sobre o gene em questão^{4,5}.



REFERÊNCIAS

1. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N et al. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management: part 1: breast-ovarian cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jun;94(6):1084-1098.
2. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV et al. Hereditary cancer syndromes-a primer on diagnosis and management, part 2: gastrointestinal cancer syndromes. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jun;94(6):1099-1116.
3. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L et al. comparison of universal genetic testing vs guideline-directed targeted testing for patients with hereditary cancer syndrome. *Jama Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):230-237.
4. Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ et al. Next-generation sequencing in Oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308.
5. Marcus RK, Geurts JL, Grzybowski JA et al. Challenges to clinical utilization of hereditary cancer gene panel testing: perspectives from the front lines. *Fam Cancer.* 2015 Dec;14(4):641-9.

Capítulo 2

**Câncer
de mama e
ovários
hereditários**

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras¹. Estima-se que até 10% dos casos pode ser decorrente da transmissão de uma mutação genética do tipo mendeliana, autossômica e dominante². Isso significa que a transmissão da alteração genética ocorre tanto pelo lado paterno quanto do materno (autossômica) e tem a capacidade de, por si só, desencadear o aumento do risco de câncer, seja por meio de efeito dominante negativo, seja por meio do efeito de dose do gene. Isso também significa que cada descendente do indivíduo mutante carrega 50% de risco de receber a mutação. A taxa de penetrância das mutações associadas à síndrome de câncer de mama e ovário hereditários é bastante variável, dependendo do gene afetado e também do tipo de alteração química que provoca na proteína codificada³.

Cerca de 15%-20% dos casos de câncer de mama são nomeados familiares, referindo-se a mulheres que têm dois ou mais parentes de primeiro ou segundo grau com a doença sem uma mutação identificada⁴.

Os genes associados ao câncer de mama hereditário são subdivididos em: genes de alto risco (risco relativo- $RR \geq 5$), genes de moderado risco ($RR \geq 1,5 - \leq 5$) e genes de baixo risco ($RR \leq 1,5$)⁵. Esses últimos podem estar associados a mutações de muito baixa penetrância ou à herança poligênica.

Os dois genes responsáveis por 40% a 60% dos casos de câncer de mama hereditário (dependendo da população analisada) são os genes de reparo de DNA, BRCA1 e BRCA2^{4,6}.

Os genes BRCA1 e BRCA2 foram clonados nos anos 1990 e são genes supressores de tumor⁷. Nas doenças da linhagem germinativa, 1 “evento” ou dano ao DNA é herdado, e o segundo “evento” é adquirido por inativação somática do alelo do tipo selvagem⁸.

Além de BRCA1 e 2, existem mutações associadas a outras síndromes hereditárias com forte penetrância para câncer de mama, mas são mais raras do que os dois primeiros: PTEN (síndrome de Cowden), TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) e CDH1 (câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular invasivo hereditário).

2. SÍNDROMES DE ALTO RISCO⁹

Tabela 1 – Cânceres de mama e ovário hereditários

Gene	BRCA 1	BRCA 2
Herança	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral Reparo do DNA por recombinação homóloga (HDR)	Supressão tumoral Reparo do DNA por recombinação homóloga (HDR)
Localização	Cromossomo 17q21	Cromossomo 13q13.1
Funções	Reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica	Reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica
Tumores associados	Risco aumentado para câncer de mama e ovário mais precoce, segundo primário de mama, tumores triplo-negativo, pâncreas, mama masculino, melanoma	Risco aumentado para câncer de mama, segundo primário de mama, ovário, pâncreas, mama masculino, próstata, melanoma
Câncer de mama	Risco de câncer de mama até 80 anos ~70%	Risco de câncer de mama até 80 anos ~70%
Risco de um segundo câncer de mama	Segundo tumor de mama em cinco anos: 9%-20%	Segundo tumor de mama em cinco anos: 3%-12%
Histologia	80% <i>basal-like</i> (triplo-negativo)	Todos
Risco de câncer de ovário	Câncer de ovário até 70 anos ~44%	Câncer de ovário até 70 anos ~17%
História familiar	Influencia a penetrância BRCA1 > BRCA2	Influencia a penetrância BRCA1 > BRCA2
Rastreio de mamas	*25a – clínico semestral/RMN anual *30-75a – RMN/MMG anual > 75a – individualizar (MMG) *35-40a – considerar MRR/TAM profilático	*25a – clínico semestral/RMN anual *30 a 75a – RMN/MMG anual > 75a – individualizar (MMG) *35-40a – Considerar MRR/TAM profilático
Rastreio de ovários	*35-40a – Considerar SOP/USG-TV + CA125 semestral	*35-45a – Considerar SOB/USG-TV + CA125 semestral
Outros rastreios	Próstata (40a), mama masculino (35a), pâncreas (50a), outros.	Próstata (40a), mama masculino (35a), pâncreas* (50a), outros.

Tabela 2 – Síndrome de Li-Fraumeni

Gene	TP53
Herança	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 17p13.1
Funções	Regula ciclo celular, responde a danos ao DNA
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 cânceres 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
Câncer de mama	Risco de 85% até os 70 anos
Histologia	Câncer de mama 80% Her2 positivo/Filoide
Rastreio de mamas	*20a – clínico semestral/RMN anual/*25a - RMN/MMG anual Considerar MRR (expectativa de vida)

Tabela 3 – Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário

Gene	CDH1
Herança	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 16q22.1
Funções	Codifica a caderina, proteína responsável pela adesão célula-célula e invasão celular
Riscos	Câncer lobular de mama (42%), câncer gástrico (70%-85%), colorretal
Câncer de mama	Risco de 39% a 52% até os 80 anos
Histologia	Câncer lobular de mama
Rastreio de mamas	*25a – clínico semestral/*30-35a – RMN/MMG anual/MMR a depender de HF

Tabela 4 – Síndrome de Cowden

Gene	PTEN
Herança	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 10q22-q23
Riscos	Hamartomas/neoplasias benignas e malignas; aumento de risco para neoplasias – endométrio, tireoide, cólon
Câncer de mama	Risco de 85%- 90% ao longo da vida Tumor bilateral em um terço das portadoras Idade precoce (40 anos), média 38-46 anos
Lesões benignas da mama	67% dos pacientes; doença fibrocística/hiperplasia ductal/fibroadenomas/papilomas
Rastreio	*25a – clínico semestral/RMN anual/*30-35a – RMN/MMG anual/ considerar MMR

Tabela 5 – Síndrome de Peutz-Jeghers

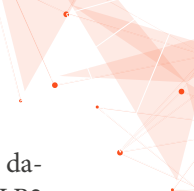
Gene	STK11 (LKB1)
Herança	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral
Localização	Cromossomo 19p13.3
Predisposição	Pólipos hamartomatosos, hiperpigmentação cutaneomucosa
Riscos	Risco aumentado para estômago, cólon, intestino delgado, tumores germinativos de ovário e testículo (cordão sexual, células de Sertoli), pâncreas
Câncer de mama	Risco de 32%-54% até os 60 anos
Rastreio	*25a – clínico semestral/*30a > RMN/MMG anual/MMR a depender de HF

Tabela 6 – Síndromes de risco moderado

Gene	PALB2	ATM	CHEK2
Herança	Autossômica dominante Autossômica recessiva – anemia de Fanconi	Autossômica dominante Autossômica recessiva – Ataxia – Telangiectasia	Autossômica dominante
Tipo	Supressão tumoral Reparo do DNA por HRD	Supressão tumoral Reparo do DNA por HDR	Supressão tumoral Reparo do DNA por HRD
Localização	Cromossomo 16p12.2	Cromossomo 11q22.3	Cromossomo 22q12.1
Funções	Reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica. Liga-se e colocaliza BRCA2	Reparo do DNA, controle do ciclo celular e manutenção da estabilidade genômica. Proteína cinase, atua na resposta a danos no DNA pelas vias p53, BRCA1 e CHEK2	Regula ciclo celular
Tumores associados	Aumenta risco para câncer mama masculino, ovário e pâncreas	Aumenta risco para câncer mama masculino, ovário e pâncreas	Risco aumentado de segundo tumor de mama, câncer de mama masculino e cólon
Câncer de mama	Risco de 33%-58% ao longo da vida	Risco de 20% ao longo da vida	Risco de 20%-30% ao longo da vida
Histologia	Todos	Todos	RE +
Rastreio	*30a > RMN/MMG anual/MMR a depender de HF	*40a > RMN/MMG anual/MMR a depender HF	*40a > RMN/MMG anual/MMR a depender de HF

* Antes, a depender da história familiar. RMN: ressonância magnética. MMG: mamografia. MRR: mastectomia redutora de risco. USG-TV: ultrassonografia transvaginal. HF: história familiar. SOB: salpingo-ooforectomia bilateral. a: anos. TAM: Tamoxifeno.

Genes de penetração moderada: BRCA1 e 2 atuam no reparo de erros de recombinação homóloga (ver a seguir). Essas proteínas formam complexos com diversas proteínas, como PALB2, BARD1, BRIP1, RAD50C, RAD51D, e alguns outros genes da família da anemia de Fanconi. As proteínas ATM e CHEK2, apesar de terem múltiplas funções na célula, também participam do complexo de reparo de erro de recombinação homóloga.



Mutações nesses genes as conduzem a fenótipos que podem ser distintos daqueles observados em mutações BRCA1 e 2. Por exemplo, mutações em PALB2 aumentam o risco para câncer de pâncreas e mama, mas não ovário. Mutações em BRIP1 aumentam apenas risco para câncer de ovário, ao passo que BARD1 e os parálogos de RAD50 e RAD51 aumentam principalmente o risco de câncer de mama. Mutações em ATM aumentam o risco para câncer de cólon e mama, e CHEK2, para mama, cólon e rim. Algumas famílias apresentam mutações com forte penetrância nesses genes de risco moderado e, com isso, podem necessitar de medidas de prevenção típicas das sugeridas para mutações de forte penetrância. Muitos genes associados ao complexo de recombinação homóloga geram uma assinatura genética que indica que os tumores que albergam a mutação seriam candidatos ao uso de inibidores da PARP (ver a seguir). Essa indicação parece variar de órgão para órgão (próstata, mama, ovário e pâncreas) e ainda necessita de estudos clínicos mais robustos para ser confirmada.

Câncer de mama masculino

Representa 1% dos casos de câncer de mama. Mas portadores de mutação em BRCA2 chegam a ter risco oito vezes aumentado para essa condição. Consiste em uma indicação absoluta para investigação de predisposição hereditária ao câncer. Os genes mais frequentemente associados a câncer de mama masculino, além de BRCA2, são ATM, CHEK2, PALB2, TP53 e BRCA¹⁹.

3. TESTE GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO

Atualmente, devem ser oferecidos testes genéticos aos pacientes com câncer de mama, de acordo com critérios específicos em diretrizes e consensos. Muitos centros no mundo já realizam testagem genética para **todas** as pacientes com carcinoma seroso de alto grau de ovário e câncer de mama triplo-negativo, independentemente da história da família. Essa testagem universal se baseia na observação de que aproximadamente um terço das pacientes portadoras de mutação patogênica não se qualificaria para testes baseados apenas na história familiar. Algumas diretrizes indicam que a testagem deveria ser feita em casos em que a probabilidade de detectar uma mutação em BRCA1/2 é maior do que 5% em modelos de cálculos de risco^{9,10}.

Com a disponibilização de painéis genéticos com sequenciamento por NGS e considerando que não há nenhum achado patognomônico que justifique apenas a testagem de BRCA1 e 2 em portadores de suspeita de câncer de mama hereditário, a maioria dos centros hoje tem migrado para a testagem unidirecional (Sanger) de BRCA1 e 2 para um painel multigênico que contemple os principais genes associados às síndromes de câncer de mama e ovário hereditários¹¹.

A maioria dos testes genéticos sequenciam todos os éxons dos principais genes associados à síndrome, além das junções éxon/intron. Para ganhar mais sensibilidade, os testes mais modernos, além do sequenciamento, incluem a busca por perda de material genético extenso nesses genes, utilizando tanto a análise de CNVs (variação de número de cópias) quanto a detecção da deleção ou amplificação por meio de sondas de DNA, chamada de Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação (MLPA)¹².

4. RECOMENDAÇÕES DE MANEJO¹³

Manejo cirúrgico das mamas

- Para pacientes portadoras de mutações em genes de alto risco (principalmente BRCA1/2), pode ser oferecida mastectomia redutora de risco bilateral ou contralateral àquelas que já realizaram mastectomia unilateral por tratamento oncológico prévio. Idade (jovem) do primeiro câncer é o principal fator associado ao risco de câncer de mama contralateral. Deve-se considerar expectativa de vida, comorbidades, histórico familiar, prognóstico de outra malignidade (ex.: câncer de ovário) quando presente e capacidade de rastreio de alto risco com ressonância.

- Para pacientes com câncer de mama e portadoras de mutações em TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), a mastectomia unilateral e/ou redutora de risco uni/bilateral devem ser oferecidas no intuito de evitar radioterapia adjuvante pelos riscos associados a novos tumores induzidos por radiação¹⁴.

- Para pacientes portadoras de mutações em genes de moderado risco, a decisão quanto a cirurgias das mamas não deve ser baseada exclusivamente pela presença da mutação. Mastectomia redutora de risco bilateral ou contralateral àquelas que já realizaram mastectomia unilateral por tratamento oncológico prévio pode ser oferecida baseando-se na idade no momento do diagnóstico e no histórico familiar.

Salpingo-ooforectomia bilateral

- A salpingo-ooforectomia bilateral está indicada para pacientes portadoras de mutações em BRCA1 (entre 35 e 40 anos) e BRCA2 (entre 40 e 45 anos) após constituição de prole. Esse procedimento está associado à redução de risco de câncer de ovário (cerca de 80%), redução do risco de câncer de mama (BRCA1 – cerca 56% e BRCA2 – cerca de 43%)¹⁵.

- Estudos mostram segurança na reposição hormonal de mulheres portadoras de mutação de BRCA1/2, sem histórico prévio de câncer de mama, por curta duração. Deve-se considerar estrogênio isolado para mulheres histerectomizadas e terapia combinada de estrogênio e progestágeno para as não histerectomizadas¹⁶.

Rastreo com ressonância magnética

- Pacientes portadoras de mutações de alto e moderado riscos que não fizeram mastectomia bilateral devem realizar rastreo das mamas com ressonância e mamografia anuais¹⁷.

Hormonioterapia profilática

- O uso de tamoxifeno profilático é uma estratégia de redução de risco de câncer de mama em pacientes portadoras de mutação de alto risco^{18,19}.

Reparo de recombinação homóloga e uso de platinas/inibidores da PARP

A identificação de uma mutação BRCA é de suma importância – não apenas para fornecer aconselhamento genético apropriado e discussão de intervenções de redução de risco, mas também para determinar opções de tratamento em pacientes com doença metastática.

As células normais contêm vários mecanismos de reparo de DNA para manter a integridade genômica. O reparo de quebras de fita dupla do DNA é realizado por duas vias principais: reparo de recombinação homóloga e união de extremidade não homóloga. As proteínas BRCA desempenham principais papéis na reparação por meio da via de reparo da recombinação homóloga. O reparo de recombinação homóloga é um caminho altamente conservado e que permite o reparo preciso do DNA usando a cromátide irmã intacta como *template*, mantendo assim a integridade da sequência⁸.

Quando as células apresentam deficiência nos genes BRCA1/2, o reparo de quebras de fita dupla do DNA depende na união de extremidade não homóloga, uma via intrinsecamente propensa a erro, o que leva a um acúmulo de erros no DNA, instabilidade genômica e aumento do risco de transformação maligna²⁰. Esse mecanismo errôneo propicia uma carcinogênese acelerada nos indivíduos portadores dessas mutações, responsável pelo maior risco de câncer ao longo da vida e pelo aparecimento de tumores em idade mais precoce¹⁷, mas também torna alguns desses tumores mais sensíveis à quimioterapia com platinas e aos inibidores da PARP²¹⁻²³, por um mecanismo conhecido como letalidade sintética.

Hoje já se sabe que outros genes também participam do reparo de quebra de fita dupla por meio da recombinação homóloga, além do BRCA1/2, levando ao fenótipo de tumores com deficiência de recombinação homóloga (HRD)²⁴. Com a crescente evidência de mutações germinativas em outros genes da via de reparo de recombinação homóloga em pacientes com síndrome do câncer de mama e ovário, algumas instituições expandiram seus painéis genéticos além do BRCA1/2 para incluir outros genes de penetrância moderada, que estão sendo atualmente estudados com também possíveis alvos para o uso de IPARP²¹⁻²⁵.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
2. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
3. Carroll JC, Cremin C, Allanson J et al. Hereditary breast and ovarian cancers. *Can Fam Physician.* 2008;54(12):1691-2.
4. Laloo F, Evans DG. Familial breast cancer. *Clin Genet.* 2012;82(2):105-14.
5. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(8):417-36.
6. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (editores). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, 1993. Acessado em: 2020 nov 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301425/>>.
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789-92.
8. Hoang LN, Gilks BC. Hereditary Breast and ovarian cancer syndrome: moving beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(2):85-95.
9. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2021;Version 2.2021. Acessado em: 2020 nov 1. Disponível em: <www.nccn.org>.
10. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1457-66.
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Anexo II- Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na Saúde suplementar [Internet]. 2021. Acessado em: 2021 jun 1. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_Saude_e_Operadoras/Area_do_Consumidor/rol/b_rol_2021.pdf>.
12. Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ et al. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res.* 2003;63(7):1449-53.
13. Tung NM, Boughiey JC, Pierce LJ et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080-106.
14. Heymann S, Delaloe S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol.* 2010;5:104.
15. Finch AP, Lubinski J, Møller P et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
16. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T 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.
17. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169-80.
18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:

<http://ocacademia.com>

