

ONCOLOGIA MOLECULAR

CÂNCER HEREDITÁRIO

Aproximadamente 10% dos casos de câncer estão associados à algum tipo de mutação genética, as quais predispõem o desenvolvimento de tumores. A identificação destas mutações possibilita uma análise completa de risco para o paciente, assim como também possibilita o diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento.

Câncer de mama

O câncer de mama é segundo mais comum entre as mulheres, atrás apenas do câncer de pele. A causa hereditária para o desenvolvimento de câncer de mama e de ovário está associada, principalmente, a mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Isso significa que mulheres com um dos genes BRCA mutado, terão ao longo da vida, até 81% de chance de desenvolver câncer de mama e até 57% de chance de desenvolver câncer de ovário.



Veja no quadro abaixo o nome dos exames:

NOME DO EXAME	APLICAÇÃO	CÓDIGO TUSS
BRCA1 E BRCA2 - MUTAÇÕES PERFIL ASHKENAZI	Pesquisa das 3 principais mutações, encontradas principalmente em descendentes de judeus.	40503844
BRCA1 E BRCA2 - SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO	Sequenciamento completo dos genes BRCA1 e BRCA2	40503100
BRCA1 E BRCA2 - NGS/MLPA	Sequenciamento completo dos genes BRCA 1/2 + MPLA	40503100 + 40503151
PAINEL CÂNCER MAMA	Painel composto para pesquisa de 25 genes relacionados ao câncer de mama e ovário	40503801

Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)

O diagnóstico é baseado no histórico familiar do paciente em conjunto com os achados clínicos (endoscopia de intestino grosso ou colonoscopia total) e a realização do teste genético para confirmação da patologia.

O teste genético torna-se componente integrante do diagnóstico, pois contribui para um melhor acompanhamento dos doentes com síndromes de polipose hereditária.

Veja no quadro abaixo o nome dos exames:

NOME DO EXAME	CÓDIGO TUSS
POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (APC) - MLPA	40503151
POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (APC) - MUTAÇÃO FAMI	40503844
POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (APC) - SEQUENCIAMENTO	40503844
POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (APC) - SEQUENCIAMENTO	40503844

Câncer Colorretal

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, o terceiro entre os homens e o quinto tipo de câncer mais frequente no Brasil. Apesar de ser comum, quando detectada precocemente, é uma doença tratável e, na maioria dos casos, curável. Aproximadamente, 20 a 30% de todos os CCR são classificados como de origem familiar.

As principais síndromes hereditárias de predisposição ao CCR são o câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC), conhecido como Síndrome de Lynch, acometendo aproximadamente 2 a 3% de todos os casos de câncer colorretal e a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF).



A Síndrome de Lynch está associada a alterações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, e *PMS2*. Portanto, recomenda-se aos pacientes que tenham diagnóstico clínico ou histórico familiar da síndrome, que façam o teste genético realizado através da coleta de sangue, com análise do DNA que detectará se o paciente possui alguma alteração nos genes relacionados ao HNPCC.

O teste é indicado para pessoas que:

- Foram diagnosticadas com CCR, com menos de 50 anos ou com vários cânceres primários associados à síndrome;
- Possuem três ou mais membros da família com CCR, câncer uterino, câncer de ovário, e/ou câncer de estômago;
- Tiveram CCR e possuem um ou mais parentes de 1º grau diagnosticados com tumor relacionado à síndrome antes dos 50 anos;
- Já foram diagnosticadas com CCR e possuem um ou mais parentes de 1º e 2º grau, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade;
- Possuem 10 ou mais pólipos gastrointestinais (GI) detectados durante a vida.

Veja no quadro abaixo o nome do exames:

NOME DO EXAME	CÓDIGO TUSS
MSH2 - SEQUENCIAMENTO	40503615
MSH6 - SEQUENCIAMENTO	40503631
MLH1 - MLH1 - SEQUENCIAMENTO	40503100
SÍNDROME DE LYNCH - MUTAÇÃO FAMILIAR	40503844

Painel de Câncer Hereditário

O Painel de Câncer Hereditário permite a realização de um plano de rastreamento e prevenção personalizado, por meio do sequenciamento completo da análise de vários genes em um único teste, a fim de detectar precocemente a doença para que sejam adotadas medidas redutoras de risco (cirurgias). Variantes patogênicas, possivelmente patogênicas e variantes de significado incerto (VUS) são validadas por profissionais qualificados, sob o uso de ferramentas de última geração. A confirmação das mesmas ainda passa por uma segunda tecnologia, como Hibridização Genômica Comparativa (CGH), baseada em microarranjos, sequenciamento por método de Sanger ou MLPA.

Genes presentes no painel e suas associações ao tipo de câncer hereditário:

Gene	Mama	Ovário	Útero	Colorretal	Melanoma	Pâncreas	Estômago	Próstata*
BRCA1	●	●				●		●
BRCA2	●	●			●	●		●
MLH1		●	●	●		●	●	
MSH2		●	●	●		●	●	
MSH6		●	●	●			●	
PMS2***		●	●	●				
EPCAM**		●	●	●		●	●	
APC						●	●	
MUTYH								
MITF**					●			
BAP1					●			
CDKN2A					●	●		
CDK4**					●			
TP53	●	●	●	●	●	●	●	●
PTEN	●		●	●	●			
STK11	●	●	●	●	●	●	●	
CDH1	●						●	
BMPR1A				●		●	●	
SMAD4				●		●	●	
GREM1**				●				
POLD1**				●				
POLE**				●				
PALB2	●	●				●		
CHEK2	●			●				●
ATM	●					●		
NBN	●							●
BARD1	●	●						
BRIP1	●	●						
RAD51C		●						
RAD51D		●						

Veja no quadro abaixo o nome dos exames:

NOME DO EXAME	CÓDIGO TUSS
PAINEL DE CâNCER HEREDITÁRIO 30 GENES	40503801
PAINEL DE CâNCER FAMILIAR 105 GENES	40503801

* Diretrizes de pesquisa e avaliação de genes associados ao câncer de próstata hereditário ainda são recentes.

** São analisadas apenas posições que conhecidamente impactam o risco de câncer: CDK4: apenas chr12:g.58145429-58145431 (códon 24) é analisado, EPCAM: apenas grandes deleções e duplicações, incluindo a extremidade 3' do gene, são analisadas, GREM1: apenas duplicações na região reguladora a montante são analisadas, MITF: apenas chr3:g.70014091 (incluindo c.952G>A) é analisado, POLD1: apenas chr19:g.50909713 (incluindo c.1433G>A) é analisado, POLE: apenas chr12:g.133250250 (incluindo c.1270C>G) é analisado.

*** PMS2: Os éxons 12-15 não são analisados.

Referências Bibliográficas:

1. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science, 2003.
2. Valadao M, Leonaldson C. Câncer colo-retal hereditário. Rev. Col. Bras, 2007.
3. Dantas ELR et al. Genética do câncer hereditário. Rev. Bras. Cancerologia, 2009.
4. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families Gut, 2001.
5. Nieuwenhuis, M.H. et al. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature. Critical Reviews in Oncology / Hematology, 2007.