

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS
LABORATORIAIS EM SAÚDE
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Ana Carolina Kaczmarkiewicz De Souza

A GENÉTICA DO CÂNCER HEREDITÁRIO

Rio de Janeiro –RJ

2015

Ana Carolina Kaczmarkiewicz De Souza

A GENÉTICA DO CÂNCER HEREDITÁRIO

(Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em análises clínicas).

Orientador: Flávio Astolpho Vieira Souto Rezende

Rio de Janeiro

2015

RESUMO

Anualmente o câncer acomete milhares de pessoas, mediante a isso, ele tem sido objeto de inúmeras pesquisas, entre as quais a que descobriu sua relação com a hereditariedade. O câncer ocorre devido a mutações no DNA de células normais, provocadas por agentes químicos, físicos ou por genes causadores de câncer. As síndromes do câncer hereditário são síndromes nas quais os genes causadores de câncer são transmitidos de uma geração para a seguinte resultando em famílias com altos índices de câncer específico. Identificar os genes envolvidos no câncer nos dá uma compreensão melhor da doença e permite traçarmos formas mais apropriadas, tanto no diagnóstico, quanto no modo terapêutico. O objetivo desse estudo será analisar através de artigos retirados de periódicos, livros científicos e revistas do meio acadêmico as síndromes do câncer hereditário dando ênfase maior ao câncer de mama, nos quais os genes BRCA1 e BRCA2 já foram identificados como os que podem sofrer mutações e provocarem câncer.

Palavras- chave: mutação, hereditariedade e câncer, BRCA1 e BRCA2

SUMÁRIO

1. Introdução	5
2. Justificativa	6
3. Objetivos	6
4. Metodologia	6
5. Câncer hereditário	7
5.1. Câncer de mama hereditário	8
6. Outros Cânceres hereditários	10
6.1. Câncer de ovário hereditário	10
6.2. Câncer de cólon não polipose hereditário	11
6.3. Câncer tireoidiano hereditário	12
6.4. Câncer de próstata hereditário	14
6.5. Câncer gástrico hereditário	15
7. Definindo os indivíduos que têm indicação de avaliação genética	16
8. Conclusão	20
9. Bibliografia	21

1. Introdução

A palavra câncer, originária do grego karkinos (caranguejo) significa neoplasma, um novo tecido que destrói as partes onde se desenvolve, tomando-lhe o lugar e tendendo a se generalizar. Sinônimo também de “doença devastadora” ou “doença ruim” pela população como um todo. Assustador, não só em seu nome, o câncer também se evidencia em grandes números. De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC), o impacto global do câncer vem aumentando de forma significativa nos últimos 30 anos. Isso se dá, em parte, devido às características demográficas como o contínuo crescimento populacional, característico de países de baixo e médio desenvolvimento e à maior longevidade da população, característica essa de países desenvolvidos e em desenvolvimento. Além disso, mais de dois terços das mortes por câncer ocorrem nos países com renda média baixa (1). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a cada ano mais de 12,7 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com câncer e 7,6 milhões de pessoas morrem vítimas dessa doença (2).

No Brasil as estimativas para o ano de 2012 apontam para a ocorrência de 518.510 casos novos de câncer, sendo distribuídos por sexo com os números de 257.87 novos casos para o sexo masculino e 260.649 novos casos para o sexo feminino. Os tipos mais incidentes, conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), com exceção do câncer de pele tipo não-melanoma, serão os cânceres de próstata com 60.180 novos casos e pulmão com 17.210 novos casos para o sexo masculino e, câncer de mama com 52.680 novos casos e colo de útero com 17.540 novos casos no sexo feminino. O terceiro tipo de câncer mais incidente na população tanto masculina quanto feminina é o câncer colorretal, representando 14.180 novos casos para o sexo masculino e 15.960 novos casos para o sexo feminino (1).

Atualmente, estima-se que cerca de 5% a 10% de muitos cânceres estejam associados à predisposição hereditária. Partindo destes valores, podemos estimar, como exemplo, que dos 48.900 novos casos de câncer de mama e dos 25.360 novos casos de câncer colo retal estimados (Brasil; Ministério da Saúde,2006), entre 2.400-4.800 e 1.250-2.500, respectivamente, podem estar relacionados à predisposição hereditária (3).

2. JUSTIFICATIVA

Optei por esse tema pois uma vez conhecendo os genes responsáveis pelas diversas síndromes de câncer hereditário, pode-se traçar condutas mais apropriadas tanto do ponto de vista de diagnóstico quanto de esquema terapêutico para cada paciente, o que pode ser crucial para o seu prognóstico. O aconselhamento genético é fundamental nesses casos, proporcionando medidas adequadas a fim de reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

O trabalho dá ênfase ao câncer de mama, por ser um tema atual e por ser a neoplasia mais temida pelas mulheres, respondendo por cerca de 25% de casos novos a cada ano.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar as síndromes do câncer hereditário e os genes envolvidos, dando ênfase ao câncer de mama.

Objetivo específico

- Analisar os genes envolvidos nas mutações genéticas dando ênfase ao câncer de mama;
- Conhecer os fatores de risco do câncer de mama;
- Identificar as características que se associam ao câncer de mama hereditário e os passos que devem ser seguidos para chegar ao diagnóstico correto.

4. METODOLOGIA

Para a elaboração do presente trabalho serão consultados artigos e livros produzidos sobre o assunto e também sites oficiais. Este estudo será elaborado com o emprego de metodologia fundamentada em matérias bibliográficas acerca dos tipos de cânceres hereditários e os genes envolvidos, dando ênfase ao câncer de mama. É um estudo de revisão literária que com a utilização de informações obtidas em pesquisas bibliográficas visa a estabelecer pontes de ligação entre o tema analisado e o observador no intuito de torná-los centros de referência de igual peso procurando, desta maneira, trazer uma análise qualitativa sobre o tema abordado. Será possível uma abordagem sobre as síndromes do câncer hereditário para melhor entendimento sobre a doença, seu prognóstico e possibilidades terapêuticas.

5. CANCER HEREDITÁRIO

O câncer é considerado uma doença genética, pois ocorre devido a mutações no DNA da célula, e a transmissão dessas modificações para a célula normal, cria genes mutados que recebem a denominação de oncogenes. Os oncogenes¹ estão na maioria dos casos envolvidos nas vias de transmissão de sinais biológicos, no controle positivo e negativo do ciclo celular e da apoptose², ou seja, a malignização resulta frequentemente de mutações em genes que controlam a multiplicação celular (4).

Todas as pessoas têm duas cópias de cada gene, uma por parte da mãe e a outra por parte do pai. A maioria das pessoas nasce com duas cópias normais de cada gene. Os cânceres hereditários ocorrem quando uma pessoa nasce com alterações ou mutações em uma cópia de um gene de controle de danos que normalmente protege contra o câncer, geralmente essas alterações são herdadas da mãe ou pai, ou seja,

Quando as mutações que predisõem ao câncer ocorrem em células germinativas, genes causadores de câncer são transmitidos de uma geração para a outra, produzindo famílias com alta frequência de cânceres específicos (5). Essas Síndromes geneticamente determinadas com alto risco de desenvolvimento de câncer compreendem centenas de síndromes hereditárias relativamente raras e de etiologia monogênica, reconhecidas como síndromes de câncer hereditário (6)

Pode-se fazer o mapeamento inicial de genes tumorais, através de duas formas.

A primeira forma que existe para descobrir a possibilidade de no futuro aparecer a doença, é através da ligação com marcadores polimórficos do segmento cromossômico portador desta mutação, fazendo a identificação de um padrão de herança do fenótipo canceroso que define a transmissão genética de um alelo alterado. (4)

A segunda forma para o mapeamento usa as frequentes perdas cromossômicas associadas a genes supressores tumorais revelados. A mutação geneticamente transmitida é um alelo recessivo em nível celular, não revelando seu fenótipo tumoral a menos que ambas as cópias normais do gene sejam perdidas. Em geral um alelo mutante herdado é desmascarado no tumor por uma deleção de parte ou de todo o cromossomo homólogo portador do alelo normal (4)

Essas síndromes de câncer hereditário decorrem por meio de um padrão de herança em geral do tipo autossômico dominante, ou seja, existem 50% de risco de

¹ Oncogenes - é a denominação dada aos genes relacionados com o surgimento de tumores

² Apoptose - é um tipo de "autodestruição celular" que ocorre de forma ordenada

transmissão para um filho em cada gestação independente do sexo (4). Há determinadas características as quais se associam ao câncer hereditário, são elas a idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia em um mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas. (7)

Várias síndromes de predisposição hereditária ao câncer já foram definidas, entre elas as mais abordadas são o câncer de mama hereditário, câncer de ovário, câncer de cólon não polipose hereditário, câncer tireoidiano, câncer de próstata e câncer gástrico. Nesta monografia irei aborda-las superficialmente dando uma ênfase maior ao câncer de mama hereditário.

5.1 Câncer de Mama hereditário

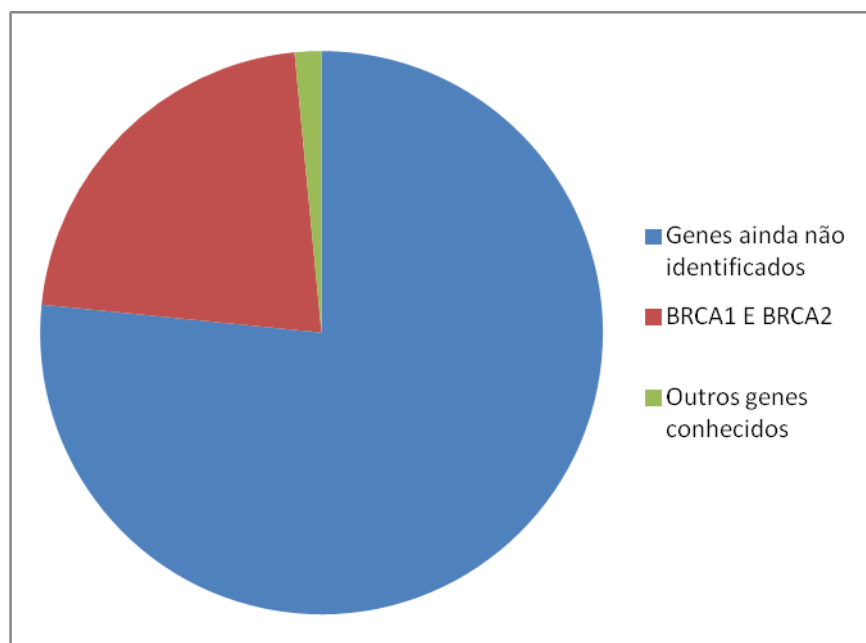
O câncer de mama, possivelmente, é a neoplasia mais temida pelas mulheres, uma vez que a sua ocorrência causa grande impacto psicológico, funcional e social, atuando negativamente nas questões relacionadas à autoimagem e à percepção da sexualidade (2) e infelizmente segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama responde por cerca de 25% dos casos novos a cada ano (8). Este pode ser percebido em fases iniciais, na maioria dos casos, por meio de alguns sinais e sintomas. A principal manifestação da doença é o nódulo, fixo e geralmente indolor. O nódulo está presente em cerca de 90% dos casos quando o câncer é percebido pela própria mulher. Outros sinais e sintomas são: pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja; alterações no bico do peito (mamilo); pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço e saída de líquido anormal (5).

A predisposição hereditária para o desenvolvimento deste tipo de cancro foi descrita pela primeira vez, em 1866 pelo neurocirurgião francês Dr. Paul Broca. Contudo, as alterações genéticas responsáveis pelo cancro da mama hereditário e a sua localização só começaram a ser investigadas com o projeto de sequenciamento do genoma humano (9).

Estudos demonstram que existem diversos fatores de risco relacionados a essa neoplasia, entre os quais: idade, duração da atividade ovariana, hereditariedade, hábitos de vida (tipo de alimentação, consumo de bebida alcoólica e de tabaco), medicamentos (anticoncepcionais, repositores hormonais), localização geográfica, entre outros.

As alterações genéticas estão relacionadas ao desenvolvimento de câncer de mama, a exemplo das mutações nos genes BRCA1/BRCA2, responsáveis pelo reparo do material genético das células e pela prevenção do surgimento de neoplasias (2). O Gene, na definição da genética clássica, é a unidade fundamental da hereditariedade (10) e mutações herdadas são aquelas com as quais você nasceu, onde existe um gene defeituoso que um dos seus pais passou para você. Existem dois genes específicos que, quando mutados, são importantes no desenvolvimento do câncer de mama. São chamados BRCA1 e BRCA2. Todo ser humano tem estes genes, mas algumas pessoas herdam uma forma mutada de um ou dos dois genes (11). O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, BRCA1, foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, a partir de análises de ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama sendo caracterizados quatro anos mais tarde, em 1994. No ano seguinte, BRCA2, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi mapeado no braço curto do cromossomo 13 (7).

Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 20% total do risco familiar observado. Os restantes 80% se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de elevada penetrância como exemplo: p53, PTEN e ATM (cerca de 1%) e alterações em genes ainda não descritos. Uma representação esquemática da contribuição de mutações em diferentes genes para o câncer de mama familiar (7).



Os genes BRCA1 (localizado no braço longo do cromossomo 17) e BRCA2 (mapeado no braço curto do cromossomo 13) são os genes responsáveis, quando mutados, pelo câncer de mama e ovário hereditários e também estão associados ao câncer de mama masculino (12). Mulheres com mutações do BRCA1, que está localizado no locus³ 17q21, apresentam 87% de chance de desenvolver um carcinoma de mama e 40% a 60% de chance de desenvolver um carcinoma de ovário durante toda a vida, e 65% de chance de desenvolver um segundo carcinoma mamário se viverem até os 70 anos (12).

Já Mulheres com mutação em BRCA2, localizado em 13q13-13, possuem cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida (12).

Os homens que possuem mutações nos genes BRCA apresentam risco elevado de cancro da mama e próstata. Nos portadores de mutações em BRCA1 o risco de cancro da próstata é mínimo (8-16%), enquanto nos portadores de mutações em BRCA2 varia entre 35-40%. Apesar de ser baixo ($\leq 10\%$), o risco absoluto de desenvolver cancro da mama no homem portador de mutações BRCA é maior do que o da população em geral. Quando um homem apresenta cancro da mama, a probabilidade deste possuir mutações no BRCA2 varia entre os 4% e 40%. (13)

6. OUTROS TIPOS DE CÂNCER HEREDITÁRIO

6.1 CANCER DE OVÁRIO

Segundo o instituto nacional do câncer (INCA) o câncer de ovário é o tumor ginecológico mais difícil de ser diagnosticado e o de menor chance de cura. Cerca de 3/4 dos cânceres desse órgão apresentam-se em estágio avançado no momento do diagnóstico (3). Na fase inicial, o câncer de ovário não causa sintomas específicos. À medida que o tumor cresce, pode causar pressão, dor ou inchaço no abdômen, pelve, costas ou pernas; náusea, indigestão, gases, prisão de ventre ou diarreia e cansaço constante. Outros sintomas, apesar de menos comuns, também podem surgir, como necessidade frequente de urinar e sangramento vaginal. A maioria desses sintomas não significa que a mulher tem tumor de ovário, mas serve de alerta para que ela procure um médico. (9)

³ Locus - é o local fixo num cromossomo onde está localizado determinado gene ou marcador genético

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 ocorrem em aproximadamente 90% dos cânceres em mulheres com histórias de câncer ovariano familiar, Os mesmos genes envolvidos no câncer de mama hereditário (12). O risco para câncer de ovário em portadores de mutação em BRCA1 (aproximadamente 40% ao longo da vida) excede aquele encontrado para BRCA2 (aproximadamente 20% ao longo da vida), sendo o diagnóstico estabelecido em idade mais avançada nas portadoras de mutação no gene BRCA2. O risco para câncer de ovário não é o mesmo para todas as mutações no gene BRCA2. Mulheres com mutações na parte central do gene - OCCR (ovarian cancer cluster region) - provavelmente possuem risco aumentado.

Os estudos de imagem para o diagnóstico precoce dessas neoplasias apresentam baixo valor preditivo positivo na população geral, não justificando sua indicação como método de rastreamento. As indicações para ooforectomias profiláticas têm sido amplamente debatidas na literatura e há numerosos estudos retrospectivos relatados e estudos prospectivos em andamento. A ooforectomia profilática em membros assintomáticos heterozigotos de famílias portadoras de mutações para os genes BRCA1 e BRCA2 tem sido adotada em alguns centros desde a década de 1980, com indicações para cirurgia, preferencialmente antes dos 35 anos de idade. (15)

6.2 CÂNCER DE CÓLON NÃO POLIPOSE HEREDITÁRIO

O câncer de cólon se apresenta sob a forma esporádica em cerca de 80% dos pacientes; os 20% restantes possuem componentes genéticos hereditários. A síndrome de câncer colorretal (CCR) hereditário se subdivide em polipose, que compreende a polipose adenomatosa familiar (PAF), a polipose familiar juvenil e a síndrome de Peutz-Jegher; e não polipose, representado pelo câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch (12) que representa uma desordem genética, autossômica dominante. Tal deformação resulta em mutações em genes do DNA que fazem reparo do DNA tipo *mismatch* e afeta um indivíduo em 500 a 2.000. Indivíduos com esta deformação possuem 80% a 90% de chance de ter câncer colorretal durante toda a vida, bem como aumenta drasticamente o risco de câncer do endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, vesícula biliar, na parte superior do aparelho urinário, cérebro e pele (16).

A realização de teste imuno-histoquímico demonstrou ausência de expressão das proteínas MLH1, MSH2 ou MSH6 em quem possui a síndrome. A ocorrência de

mutações em genes de células germinativas é comumente responsável pelo reparo dos erros de replicação (MSH2, MLH1, PMS2 e MSH6). As alterações dos genes APC e TP53, genes supressores de tumor inativados, também são encontradas em tumores colorretais. Entre os vários genes, as mutações que ocorrem no MLH1 (cromossomo 3p21-3) e MSH2 (2p22-p21) são responsáveis por 90% das mutações detectadas na HNPCC (12)

A estimativa do risco de neoplasias dentro de uma determinada família depende de fatores clínicos, patológicos e moleculares do próprio indivíduo com câncer e de seus antecedentes familiares: existência ou não de outros membros acometidos por neoplasia, número e grau de parentesco de indivíduos acometidos. As famílias de indivíduos portadores podem ser classificadas em três grupos de risco: aquelas que se encaixam nos critérios de síndromes hereditárias definidas e típicas; aquelas suspeitas de hereditariedade, chamadas de agregação familiar de câncer; e aquelas sem qualquer suspeita de hereditariedade. (17)

O diagnóstico genético é realizado pela identificação de mutações, por meio de sequenciamento do DNA de genes de reparo mencionados anteriormente. A tendência atual é iniciar a investigação genética das famílias suspeitas com a execução do teste de instabilidade de microssatélites (MSI) e/ou a imunohistoquímica para proteínas dos genes de reparo do DNA, por serem exames menos onerosos e mais exequíveis que o sequenciamento. Uma vez que um desses testes laboratoriais mostra-se alterado, passa a existir a indicação formal para a pesquisa de mutações por sequenciamento nos genes de reparo do DNA (12).

6.3 CÂNCER TIREOIDIANO HEREDITÁRIO

O câncer da tireoide pode ser considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço e é três vezes mais frequente no sexo feminino. Nos EUA, a doença corresponde a 3% de todos os cânceres que atingem o sexo feminino. No Brasil correspondeu a 1,3% de todos os casos de câncer matriculados no INCA de 1994 a 1998, e a 6,4% de todos os cânceres da cabeça e pescoço. (18) O carcinoma medular de tireoide (CMT) é responsável por aproximadamente 5% a 8% de todas as neoplasias malignas da tireoide. O CMT pode apresentar-se sob as formas esporádica (75-80%) ou hereditária (20-25%). (12)

Seus sintomas podem ser a presença de um nódulo na tireoide, região anterior baixa do pescoço, normalmente não é indicação da presença de um câncer. Entretanto, a

ocorrência de nódulo tireoidiano em pacientes com história de irradiação prévia do pescoço ou história familiar de câncer da tireoide, é mais suspeita. Da mesma forma, a presença de nódulo tireoidiano, associado à presença de linfonodomegalia cervical (gânglios linfáticos aumentados no pescoço) e/ou ao sintoma de rouquidão, pode ser indicação de um tumor maligno na tireoide. (18)

Os carcinomas familiares costumam ser diagnosticados em pacientes mais jovens, com média de idade em torno dos 35 anos, são frequentemente múltiplos e bilaterais e invariavelmente acompanhados por hiperplasia de células C no parênquima residual. Praticamente todos os casos de carcinomas medulares detectados em crianças são familiares e transmitidos por herança autossômica dominante com penetrância praticamente completa. (15)

Os casos de CMT hereditário estão provavelmente associados a mutações no gene PTEN e no gene supressor tumoral APC, embora essas possam ocorrer também em carcinomas esporádicos. Outro gene relacionado é o proto-oncogene RET (rearranged during transfection) que codifica o receptor de membrana celular para a tirosina kinase (12).

Muitos casos fazem parte da síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas do tipo II (MEN tipos II e III) . A síndrome MEN do tipo II é também conhecida como síndrome MEN do tipo IIA ou síndrome de Sipple, caracterizada por hiperplasia de células C, carcinoma medular de tireóide, feocromocitoma e hiperplasia de células principais da paratireóide. O gene para o tipo II foi localizado no locus 10q11.2. A síndrome MEN do tipo III, também denominada síndrome MEN do tipo IIB ou síndrome de Gorlin, manifesta-se por carcinoma medular da tireóide, feocromocitoma, ganglioneuromas mucosos e anormalidades esqueléticas. O termo carcinoma tireoidiano medular familiar tem sido adotado para famílias apresentando pelo menos quatro casos na ausência de outras neoplasias associadas (15).

A tireoidectomia profilática tem sido preconizada para membros assintomáticos de famílias portadoras de neoplasias endócrinas múltiplas do tipo II (MEN II) devido à alta penetrância da herança autossômica dominante e ao elevado risco acumulado de desenvolvimento do carcinoma medular estimado em 60% a 70% em 70 anos. A presença de mutações no protooncogene RET tem sido utilizada para nortear a seleção de pacientes a serem submetidos a tireoidectomias profiláticas .Em um estudo envolvendo 75 pacientes entre 14 e 20 anos, clinicamente assintomáticos, apresentando mutações para o protooncogene RET submetidos a tireoidectomia profilática, ao exame

histopatológico 46 (61%) apresentaram carcinoma medular, que foi bilateral em 28 casos. Os níveis de calcitonina não foram capazes de distinguir pacientes com carcinoma medular da tireóide daqueles apresentando apenas hiperplasia de células C (15)

6.4 CÂNCER DE PRÓSTATA HEREDITÁRIO

A próstata é uma glândula exócrina presente no sistema reprodutor masculino, localizada anteriormente ao reto e inferiormente à bexiga, circundando parte da uretra. Ela produz e secreta o líquido prostático, um líquido de pH alcalino que facilita a locomoção dos espermatozoides e que, ao se juntar com a secreção das vesículas seminais e com os espermatozoides na uretra, forma o sêmen. Nas últimas décadas, o câncer de próstata tornou-se um problema relevante à área da saúde no Brasil, sendo a neoplasia mais frequente no sexo masculino. Suspeita-se que vários fatores, incluindo idade, raça, hereditariedade, níveis hormonais e influência ambiental contribuam para ocorrência da enfermidade. (19)

Em sua fase inicial, o câncer da próstata tem evolução silenciosa. Muitos pacientes não apresentam nenhum sintoma ou, quando apresentam, são semelhantes aos do crescimento benigno da próstata (dificuldade de urinar, necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou a noite). Na fase avançada, pode provocar dor óssea, sintomas urinários ou, quando mais grave, infecção generalizada ou insuficiência renal (20).

A forma hereditária do câncer de próstata pode ser explicada pela presença de múltiplos locus que contribuem para sua susceptibilidade (20). Os locus do câncer de próstata foram mapeados nos cromossomos 1q24-25, 1q42, Xq27-28, 1p36 e 20q13. Vários genes mutados estão sendo encontrados no câncer de próstata, tais como: TP53, PTEN, RB ras, CDKN2, AR (receptor de andrógenos) e CTNNB1. A mutação de ponto mais comum foi observada em TP53 e é característica de doenças em estágios avançados. Os genes MSH2 e PMS2 têm sido encontrados com mutação na linhagem celular do câncer de próstata e foi determinado a partir do estudo de famílias com câncer de próstata, com indivíduos acometidos em idade inferior a 66 anos e uma história familiar confirmada de câncer de cérebro primário (12),

Verificou-se o fato de que se um gêmeo monozigótico (idêntico) tem a neoplasia, o risco de seu irmão também desenvolver a doença é de 27%, enquanto entre gêmeos dizigóticos (não idênticos) esse risco é de apenas 7%. O mesmo autor afirma que três condições chamam a atenção para a presença da doença na família: três ou mais homens com a doença, a presença de pelo menos um homem com a doença em três

gerações sucessivas (linhagem paterna ou materna), e a presença de dois ou mais homens em uma mesma geração, cujo tumor foi diagnosticado antes dos 55 anos. A literatura discute que a alimentação, uso do tabaco, álcool e a obesidade não têm influenciado para o desenvolvimento do câncer de próstata, sendo assim o fator hereditário é a sua maior causa (20).

Testes genéticos preventivos serão vitais para a estratégia de prevenção desse tipo de câncer, os quais incluem: mudanças dietéticas, uso de suplementos nutricionais ou de agentes químico-preventivos para alterar a história natural de homens com alto risco de desenvolver câncer de próstata. A utilização do antígeno prostático específico (APE) muito tem contribuído para o diagnóstico precoce de câncer de próstata, proporcionando um melhor prognóstico para o paciente. O aconselhamento genético pode ser utilizado como uma ação de saúde pública para reduzir a morbidade e mortalidade de homens com risco aumentado para câncer de próstata (12).

6.5 CÂNCER GÁSTRICO HEREDITÁRIO

O câncer gástrico (CG) geralmente é um problema maior em países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos, e apresenta uma maior frequência em grupos de baixa renda e habitantes de zona urbana. No Brasil, no período entre 2002 e 2004, foi responsável por 4,46 mortes por 100 mil mulheres e 8,90 mortes por 100 mil homens.(12)

Não há sintomas específicos do câncer de estômago. Porém, alguns sinais como perda de peso e de apetite, fadiga, sensação de estômago cheio, vômitos, náuseas e desconforto abdominal persistente podem indicar uma doença benigna (úlceras, gastrite, etc.) ou mesmo tumor de estômago. Uma massa palpável na parte superior do abdômen, aumento do tamanho do fígado e presença de íngua na área inferior esquerda do pescoço e nódulos ao redor do umbigo indicam estágio avançado da doença. Sangramentos gástricos são incomuns em lesões malignas, entretanto, o vômito com sangue ocorre em cerca de 10 a 15% dos casos de câncer de estômago. Também pode surgir sangue nas fezes, fezes escurecidas, pastosas e com odor muito forte (21) .

As caderinas formam uma família de moléculas de adesão celular, dependentes do cálcio, relacionadas a várias funções celulares, entre elas a manutenção das conexões intercelulares, o controle da polaridade celular e a morfogênese .A caderina epitelial (E-caderina) é um subtipo específico de caderina, presente em células epiteliais, sendo responsável pela sua integridade e organização. Distúrbios e mutações desta família de

moléculas estão relacionados à origem de tumores de origem epitelial. Evidenciou-se que a E-caderina tem relação com a gênese do adenocarcinoma gástrico do tipo difuso e que a inativação da mutação do gene da E-caderina (CDH1) ocorre com frequência nesse tipo de tumor. A expressão da E-caderina, entretanto, pode variar em função dos sistemas de quantificação e anticorpos utilizados, podendo apresentar uma variação de 17% a 92% no carcinoma gástrico. Observa-se diminuição da expressão da E-caderina significativamente relacionada à diminuição da sobrevida e sua maior expressão em tumores Borrmann 4. Utilizando-se a Classificação de Lauren para adenocarcinomas gástricos, o tipo difuso apresentou 50% de mutação somática para o gene E-caderina, resultando na destruição dos sítios das pontes de cálcio e perda da expressão da proteína E-caderina (16). Em resumo, a diminuição da expressão da E-caderina relaciona-se com um pior prognóstico, podendo este marcador ser utilizado na estimativa da sobrevida destes pacientes, embora futuros estudos ainda sejam necessários. (20)

Muitos estudos correlacionaram o desenvolvimento do câncer gástrico com os antígenos sanguíneos ABO, e vários indicaram a correlação entre casos esporádicos do câncer gástrico e o grupo sanguíneo A. Um estudo recente, entretanto, mostrou que o grupo sanguíneo A é mais fortemente associado ao tipo histopatológico difuso de câncer gástrico. O mesmo estudo provou significativa relação entre o grupo sanguíneo O e o desenvolvimento de câncer gástrico antes dos 50 anos (12)

Hoje têm sido postulados testes diagnósticos preditivos em famílias com câncer gástrico e mutações da caderina 1 (CDH1). Há relato do estudo do espécime cirúrgico de cinco pessoas de duas famílias com susceptibilidade para desenvolver câncer gástrico submetido à gastrectomia profilática. Macroscopicamente, esses estômagos não apresentavam alterações, porém, após processamento histológico de mais de 200 blocos, evidenciaram-se pequenos infiltrados de células em anel de sinete em pequenos agrupamentos, focalmente, na lâmina própria. Este estudo sugere gastrectomia profilática, principalmente em indivíduos jovens, de famílias com alta penetrância de mutações. (6)

7. Definindo os indivíduos que têm indicação de avaliação genética

É necessário tentar obter evidência diagnóstica e detalhes (idade ao diagnóstico, idade do óbito, multiplicidade, tipo histopatológico e estadiamento) dos casos de

tumores na família, através de comprovantes médicos como: laudos cirúrgicos, anatomopatológicos ou de imagem; relatórios médicos; atestado de óbito. A história de consanguinidade é importante nas doenças autossômicas recessivas com suscetibilidade ao câncer. A origem étnica também é importante, visto a prevalência de algumas alterações genéticas em algumas populações. (6)

O risco genético para o desenvolvimento de câncer é obtido a partir de estudos populacionais e da história familiar e pessoal (idade, câncer prévio, história reprodutiva, exposição ambiental e outros), caso a caso. A interpretação e compreensão apropriada da avaliação de risco são importantes para a percepção adequada de risco pelo paciente.

Considerando que o câncer é uma doença complexa, o processo de aconselhamento genético baseado na estimativa do risco e as estratégias de prevenção dependem do estado: a) de conhecimentos genéticos do câncer; b) da percepção e tolerância de risco (experiência pessoal de câncer na família); c) de tecnologia; d) da “arte” em termos de manejo. Assim, entendemos que para uma abordagem adequada devem ser estimulados a criação de centros especializados em aconselhamento genético oncológico e que é fundamental (6) :

- Conhecer a história natural e o tratamento dos tumores associados às síndromes hereditárias, bem como dados de epidemiologia e fatores ambientais.
- Conhecer os fatores hereditários, o modo de herança das síndromes hereditárias de suscetibilidade ao câncer e a ocorrência de antecipação.
- Conhecer os critérios clínicos para o diagnóstico destas síndromes e as limitações que podem vir a dificultar o diagnóstico (fatores de confusão)
- Identificar os indivíduos sob-risco e estimar o risco individual para o desenvolvimento de câncer, permitindo aplicações de medidas potencialmente preservadoras da vida e preventivas.
- A implementação de estratégias de rastreamento para as síndromes de câncer hereditário deve considerar: a) a alta morbidade e mortalidade da doença; b) evidências de que a detecção e o tratamento precoce modificam o prognóstico e a sobrevida; c) a relação custo/ benefício e vantagens/desvantagens do rastreamento.
- Confirmada a suspeita diagnóstica de câncer hereditário, transmitir informações que permitam ao indivíduo em processo de aconselhamento

compreender: a) o diagnóstico e o risco pessoal de desenvolvimento de câncer; b) o modo de herança envolvido e o risco de recorrência; c) as opções disponíveis de manejo e controle do risco de ocorrência; d) facilitar as decisões sobre a opção de manejo mais apropriada para seu caso individual.

- Obter informações do paciente sobre a percepção do risco de desenvolvimento de câncer e motivação para investigação da predisposição hereditária, procurando traçar um perfil do paciente e antecipar suas reações e possíveis decisões de manejo frente a um risco real de Câncer.
- Observar os princípios gerais que regem o aconselhamento genético: a) éticos – de autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e proporcionalidade; b) aconselhamento não diretivo e individualizado; c) confidencialidade; d) aconselhamento pré e pós-teste e consentimento informado, no caso de investigação de predisposição genética ao câncer com teste de DNA.
- Abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais médicos de diversas especialidades, psicólogo, enfermeiro e assistente social.
- Conhecer os genes envolvidos nas diversas síndromes de suscetibilidade ao câncer e estar familiarizado com os testes moleculares de DNA utilizados tanto no diagnóstico molecular como em testes preditivos.
- Entender a correlação genótipo-fenótipo e a penetrância da doença.
- Conhecer as limitações (sensibilidade e especificidade, valor preditivo), riscos e benefícios dos testes de suscetibilidade genética, custos, impacto psicológico, econômico e social, além de implicações éticas e legais .
- Os testes genéticos não estão indicados quando for baixa a probabilidade de uma síndrome de predisposição ao câncer e podem ser recomendados para confirmar o diagnóstico de casos suspeitos quando a probabilidade for moderada ou alta e também como teste preditivo. Quando indicados, os testes genéticos devem ser realizados preferencialmente em centros de excelência.

No caso do câncer de mama o teste da mutação deve ser lembrado para pacientes:

- Com forte história familiar (especialmente de parentes de 1º grau como mãe e/ou avó e/ou irmã da mãe, com câncer de mama ou ovário);
 - Pacientes de câncer de mama com menos de 50 anos e que tenham o tipo do tumor “triplo negativo”(negativo para os hormônios femininos e para o HER2);
 - Quando o caso de câncer de mama é bilateral (nas 2 mamas);
 - Ou naquelas raras mulheres filhas de homens que tiveram câncer de mama
- (22)

A maior vulnerabilidade de mulheres jovens ao diagnóstico avançado de câncer de mama pode ser justificada pela falta de ações de rastreamento e dificuldade de leitura e interpretação dos resultados mamográficos devido à alta densidade mamária. Outro fator que pode colaborar é a falsa percepção, por muitos profissionais de saúde, de que mulheres jovens não possuem risco de desenvolver câncer, desvalorizando sinais e sintomas iniciais da doença. (2)

Ruisanchez et al. propuseram a criação de um registro de câncer de mama hereditário, que permita o diagnóstico mais rápido e tratamentos mais efetivos e menos traumáticos para os pacientes. Eles concluíram com esse estudo que haveria uma redução na mortalidade e uma melhora na qualidade de vida da paciente ao reduzir as cirurgias radicais. Isso também permitirá a reincorporação dessas mulheres como mães e esposas no seio familiar e como trabalhadoras na sociedade. Além disso, existe a melhoria do componente econômico, representada pela redução dos custos dos tratamentos oncoespecíficos e dos altos custos hospitalares.

A mastectomia profilática, em pacientes com tais alterações genéticas, tem sido considerada como abordagem terapêutica para reduzir os riscos de câncer de mama. Integrar essas pacientes em programas de seguimento e controle, bem como realizar programas educativos que influam no autoexame mamário e aconselhamento genético é ideal, além da mudança no estilo de vida. (12).

A mastectomia profilática (também chamada de mastectomia preventiva) reduz o risco de uma mulher ter câncer de mama ao remover cirurgicamente as mamas mesmo antes do câncer ser encontrado. A atriz Angelina Jolie, por exemplo, se submeteu a uma mastectomia bilateral profilática. Ela optou pelo procedimento após um teste genético indicar que ela tinha até 85% de probabilidade de desenvolver um câncer de mama e 50% de ter um câncer no ovário, ao longo da vida. O histórico familiar – a mãe de

Angelina faleceu vítima do câncer – havia sido determinante na busca da atriz pelo teste genético. Angelina é portadora de uma mutação do gene conhecido como BRCA1, descoberto através de um teste feito no sangue. (23,24) A atriz também se submeteu a uma cirurgia preventiva para retirar os ovários e as trompas de Falópio, dois anos após a dupla mastectomia. (25)

8. Conclusão:

A identificação dos genes envolvidos nas síndromes do câncer hereditário auxilia para uma melhor compreensão acerca da doença, bem como contribui para novas formas de diagnosticá-la mais precocemente, facilitando assim o seu tratamento, ou seja, Diante do aumento global da incidência de câncer é um tema de grande importância, visto que a hereditariedade exerce um papel fundamental na etiologia do câncer.

Os riscos individuais, decorrentes da presença de antecedentes familiares com a doença, são tão marcadamente estabelecidos que a investigação de sua distribuição vem ganhando importância crescente nas síndromes do câncer hereditário, por essa razão o aconselhamento genético para pacientes com suspeita de portar um gene mutante causador de algum tipo de câncer hereditário pode diminuir sua morbi-mortalidade e proporcionar uma melhoria em sua qualidade de vida.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1- Campacci.N. Rastreamento populacional de famílias com predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou coloretal. 2013.165 páginas. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos. Barretos, SP
- 2- Pinheiro,AB. et AL. Câncer de Mama em Mulheres Jovens. Revista Brasileira de Cancerologia .Pág.251 à 359. Artigo submetido em 27/3/13; aceito para publicação em 13/6/13. 2013
- 3- Seuánez.N.H. et al Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- 4- Amorim.R.A Genética do câncer. 2002. 36 páginas. Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília.Centro Universitário de Brasília. Brasília
- 5- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde.<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/sintomas>. acesso em: 02/07/2015
- 6- Rocha JCC, Vargas FR, Ashton-Prolla P. Câncer Familiar.. *Sociedade Brasileira de Genética Clínica*. 14 de setembro de 2007.
- 7- Amendola LCB, Vieira R.. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama . Revista Brasileira de Cancerologia . Pag. 325 à 330. Artigo submetido em 10/5/05; aceito para publicação em 23/9/05.
- 8- *Wikipédia,. [https://pt.wikipedia.org/wiki/Locus_\(gen%C3%A9tica\)](https://pt.wikipedia.org/wiki/Locus_(gen%C3%A9tica)). Acesso em :01/09/2015
- 9- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde.<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario/sintomas>. Acesso em:01/09/2015
- 10- Wikipédia. <https://pt.wikipedia.org/wiki/Gene>. Acesso em :05/10/2015
- 11- Susan G. Komen For the Cure
https://ww5.komen.org/uploadedFiles/Content_Binaries/translate/Genetics%20and%20Breast%20Cancer_Portuguese.pdf . Acesso em: 12/12/2014

- 12- Dantas ÉLR, et al. Genética do Câncer Hereditário. Revista Brasileira de Cancerologia 2009; Pag. 263 a 269. Artigo submetido em 17/12/07; aceito para publicação em 22/5/09.
- 13- Raposo.S.P .R.. Orientação clínica das mulheres com teste positivo para mutações em BRCA1 e BRCA2. Mestrado integrado em medicina. Faculdade de medicina de Coimbra. SETEMBRO 2009.
- 14- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario> acesso em : 12/12/2014
- 15- Alvarenga ET AL. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, v. 39, n. 2, 2003. Aceito para publicação em 16/09/02
- 16- Wikipédia
https://pt.wikipedia.org/wiki/C%C3%A2ncer_colorretal_heredit%C3%A1rio_se_m_polipose acesso em : 04/12/2014.
- 17- Rossi.M.B, Ferreira.O.F. Câncer Colorretal Hereditário. Disponível em http://www.hospcancericc.org.br/2009/painel/fotos/fck_upload/cncercolorretalhereditarioautoresbeneditomaurorossiefabiodeoliveiraferreira.pdf
- 18- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2187. Acesso em 22/12/2015
- 19- Brito.S.f.S ET AL. Câncer de Próstata: Caracterização Epidemiológica e Riscos Hereditários.. REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2012. Vol. 4 (1), 247-257. Recebido em: 30/06/2012 Aceito em: 10/07/2012.
- 20- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/sintomas+>
Acesso em : 22/12/2014
- 21- Site do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Ministério da Saúde
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/estomago/sintomas>.
acesso em 15/12/2014
- 22- Minha vida comigo. Vânia castanheira.

<http://minhavidacomigo.com/2015/03/31/angelina-jolie-brca1-e-2-o-que-fazer/>. Acesso em 22/12/2014

23- Câncer da mama.com. Rafael Kaliks

<http://www.cancerdamama.com/news/mastectomia-preventiva-e-angelina-jolie/> acesso em:06/01/2016

24- Susan G. Komen For the Cure

https://ww5.komen.org/uploadedFiles/Content_Binaries/translate/Prophylactic%20Mastectomy_Portuguese.p

25-

Globo.com.24/03/2015<http://g1.globo.com/poparte/cinema/noticia/2015/03/angelina-jolie-retira-ovarios-por-medo-de-cancer.html> acesso em :22/02/2015