

TESTES GENÉTICOS EM SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO: COMO PROCEDER?

Daniele Konzen
Fernanda Goldschmidt
Pablo Moura Barrios
André Poisl Fay

UNITERMOS

CANCER; CÂNCER/genética; ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE CÂNCER; TESTES GENÉTICOS; HISTÓRICO FAMILIAR.

KEYWORDS

NEOPLASMS; NEOPLASMS/genetics; CANCER GENETIC COUNSELING; RISK ASSESSMENT; GENETIC TESTING; FAMILY HISTORY.

SUMÁRIO

Este artigo destaca aspectos importantes associados ao aconselhamento genético em pacientes portadores de mutações determinantes de risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias e suas indicações.

ABSTRACT

This article highlights important aspects about genetic counseling in patients with genetic cancer susceptibility conditions and its indications.

INTRODUÇÃO

O câncer é fundamentalmente uma doença genética que surge a partir de mutações em genes que participam do processo de multiplicação celular: *oncogenes* ou *genes supressores tumorais*. Estas mutações podem ser somáticas e ocorrer esporadicamente, ou surgir a partir de mutações em células de linhagem germinativa. Quando ocorrem em células germinativas determinam síndromes hereditárias associadas a um risco elevado para o desenvolvimento de neoplasias em indivíduos de uma mesma família.

Aproximadamente 50 síndromes genéticas hereditárias associadas ao câncer já foram descritas. Pacientes portadores destas síndromes possuem um risco significativamente aumentado de desenvolver tipos específicos de câncer

quando comparados à população geral. Frequentemente, estes estão associados a um comportamento agressivo ao surgimento precoce do tumor.

A identificação de mutações ênicas que determinam este risco permite um melhor conhecimento sobre a gênese da doença, oportunidades de tratamentos e aplicação de medidas redutoras de risco para pacientes portadores ou familiares que, eventualmente, compartilham deste risco.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) reconheceu o papel da predisposição genética herdada na prática clínica oncológica e no ano de 1996 publicou as primeiras recomendações específicas em relação ao aconselhamento e testagens genéticas. Desde então, novos estudos estão sendo publicados e desenvolvidos para esclarecer a melhor aplicação destes testes nos indivíduos em risco.

SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO (SCH)

As principais SCH estão resumidas na tabela abaixo.

SÍNDROME	TRANSMISSÃO	GENE COMPROMETIDO	INCIDÊNCIA	PRINCIPAIS TUMORES ASSOCIADOS	ASPECTOS RELEVANTES
Polipose Adenomatosa Familiar (PAF)	Autossômica dominante	<i>APC</i>	1/5.000 A 1/10.000	COLORETAL (CCR)	Risco de CCR próximo a 100%.
Gardner	Autossômica dominante	<i>APC</i>	3.2/100.000	CCR	Subtipo de PAF. Manifestações extraintestinais associadas.
Lynch	Autossômica dominante	<i>MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2</i>	3% dos Cânceres colorretais aproximadamente e entre 1/2000 e 1/660	CCR Endométrio	Risco de CCR entre 25 -74% e endométrio 30-70%. Idade média ao diagnóstico: 45 anos.
Neoplasia Endócrina Múltipla (Tipo 1 e 2)	Autossômica dominante	<i>MEN1, RET</i>	1/100.000 (MEN1), 1/30.000 (MEN2)	Paratireóide; Ilhotas Pancreáticas; Hipófise	Acomete paciente em torno dos 50 anos
Von Hippel Lindau	Autossômica dominante	<i>VHL</i>	1/36.000	Carcinoma de células renais; Feocromocitoma	Risco de Carcinoma de células renais de aproximadamente 40%.
Câncer de mama e ovário hereditário	Autossômica dominante	<i>BRCA1, BRCA2</i>	1/500 A 1/1000	Mama; Ovário	Risco de câncer de Mama de 85-90% durante a vida e de câncer de ovário de aprox. 40%
Birt-Hogg-Dubé	Autossômica dominante	<i>FLCN</i>	RARA	Çâncer Renal Bilateral	Presença de lesões dermatológicas e cistos pulmonares
Cowden	Autossômica	<i>PTEN</i>	1/200.000	Mama; Tireóide,	Presença de

	dominante			Útero	lesões mucocutâneas
Melanoma Maligno Familiar	Autossômica dominante	<i>CDKN2A, CDK4, MC1R</i>	Desconhecida	Melanoma	Risco de Melanoma: 24% aos 70 anos E 28% aos 80 anos.

QUANDO INDICAR TESTES GENÉTICOS?

Identificar pacientes com alto risco para o desenvolvimento de câncer é fundamental na prática clínica. Alguns fatores sugerem risco elevado para câncer familiar: história familiar contendo múltiplos indivíduos com a mesma neoplasia, diagnóstico em idade precoce, parentes com mais de um tumor primário, tumores bilaterais em órgãos pares e presença de tumores raros. Deve-se também considerar exposição a fatores de risco externos para estimar possibilidades de neoplasias esporádicas. Um detalhado exame físico pode levantar suspeitas para algumas síndromes específicas.

Indivíduos potencialmente em risco devem ser encaminhados a profissionais capacitados em aconselhamento genético para que seja discutida a realização de um teste genético. Nesta ocasião, deve ser abordado o objetivo da realização do teste e as consequências que o mesmo pode acarretar. Nenhum teste genético disponível atualmente é apropriado para o rastreamento populacional de indivíduos assintomáticos e que não apresentam suspeita para uma determinada SCH.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*ASCO*) recomenda que o aconselhamento e testes genéticos sejam realizados em: Indivíduos com história pessoal ou familiar sugestivas de síndromes genéticas hereditárias; Situações nas quais o resultado do teste poderá ser adequadamente interpretado; Quando o resultado do teste irá influenciar no manejo clínico do paciente ou dos familiares que poderão apresentar risco elevado para o desenvolvimento de neoplasias.

O resultado de um teste genético deve necessariamente auxiliar no diagnóstico da síndrome em questão e ser relevante para o manejo clínico do paciente e seus familiares. Estudos têm demonstrado benefícios na realização de testes genéticos em pacientes com suspeita de SCH, definindo estratégias de vigilância ativa e condutas terapêuticas que impactam na redução do risco e no diagnóstico precoce de tais patologias. Esta última define uma maior chance de tratamentos curativos.

Ressalta-se que a identificação de mutações genéticas pode afetar também a conduta e o prognóstico de pacientes com diagnóstico de câncer já estabelecido. Um exemplo é a decisão de realizar mastectomia bilateral e salpingo-ooforectomia em pacientes com câncer de mama em estágio precoce com mutação *BRCA* identificada. Da mesma forma, a presença de mutações específicas podem prever resposta a tratamentos quimioterápicos

classicamente utilizados em pacientes com uma determinada neoplasia. O paciente acometido por doença neoplásica é o melhor candidato para pesquisa de uma mutação dentro de uma mesma família com suspeita de SCH.

Os benefícios dos testes devem sempre superar os riscos oferecidos. A identificação de mutações pode levar a intervenções com grande impacto na qualidade de vida do paciente. Desta forma, mutações de significado incerto ou desconhecido na gênese do câncer devem ser interpretadas com cautela, testes negativos são considerados “não informativos” e não são definitivos para ausência de risco. Assim, um resultado negativo não pode desmotivar o paciente a seguir estratégias de rastreamento populacionais. Inúmeras mutações não são conhecidas e esforços devem ser continuamente estimulados para o desenvolvimento de novos estudos sobre a biologia molecular das neoplasias.

O teste deve ser sempre voluntário. Recomenda-se que se forneça termo de consentimento livre e esclarecido, após explicação detalhada dos objetivos e possíveis consequências da testagem. O documento deve conter informações sobre o propósito da realização do teste, possibilidades de resultados negativos, positivos, de significado incerto, considerações financeiras, aspectos psicológicos, confidencialidade, e ainda informar sobre alternativas possíveis à testagem genética.

REVELAÇÃO DOS RESULTADOS

A análise dos resultados do teste, por ser tratar de uma interpretação complexa, deve incluir uma reavaliação personalizada levando em conta a história pessoal, familiar, exame físico e exames complementares do paciente.

Deve-se revelar o resultado ao paciente com o teste já interpretado, explicando o significado dos achados, as limitações do teste, e o impacto médico e psicológico sobre os indivíduos em questão. Da mesma forma, os indivíduos portadores de SCH devem ser estimulados a comunicar familiares sobre o resultado e o possível risco para o desenvolvimento do câncer hereditário. Dentro de uma mesma família, os indivíduos devem ter autonomia para decidir se desejam ou não realizar a investigação. Entretanto, indivíduos que não desejam realizar teste mas apresentam risco potencialmente elevado, devem ser encarados como tal frente às decisões terapêuticas.

Por ser uma área nova dentro da medicina e sem muitas respostas, o impacto social associado a um resultado de um teste genético ainda não está bem definido. A possível discriminação associada a uma mutação genética está em discussão e ainda não é regulamentada. Exemplo disso é a consequência de um resultado na aquisição de um plano de saúde ou seguro de vida por parte do paciente acometido. Desta forma, o resultado de um teste genético deve ser sempre confidencial e discutido somente com o indivíduo em questão.

CONCLUSÃO

A identificação de pacientes com suscetibilidade genética para SCH possibilita a implementação de estratégias de rastreamento para diagnóstico precoce e de medidas redutoras do risco para o desenvolvimento de câncer. Estas condutas modificam o prognóstico desses pacientes. O alto índice de suspeição, baseado na história clínica, é o ponto de partida para identificação de grupos de risco.

A aplicação de testes genéticos deve seguir recomendações básicas e ser sempre conduzida por profissional treinado e capacitado. Esta estratégia possibilita que pessoas com alto risco para o desenvolvimento de neoplasias não tenham que enfrentar tal diagnóstico durante a vida.

REFERÊNCIAS

1. Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):276-92.
2. Evans DG. Li-Fraumeni syndrome. [Database on internet]. 2013 may 20. [updated 2013; cited 2013 maio 9]. In: UpToDate 2013. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/li-fraumeni-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=Li-Fraumeni+syndrome&search=Li-Fraumeni+syndrome&selectedTitle=1%7E32&provider=noProvider. Release 21.6 - C21.98
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Huntington FW. Thompson & Thompson genética médica. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
4. Riley BD, Culver JP, Skrzynia C, Senter LA. Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the NSGC. *J Genet Couns*. 2012 Apr;21(2):151-61.
5. American Society of Clinical Oncology (ASCO). ASCO policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2397-406.
6. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6445-70.