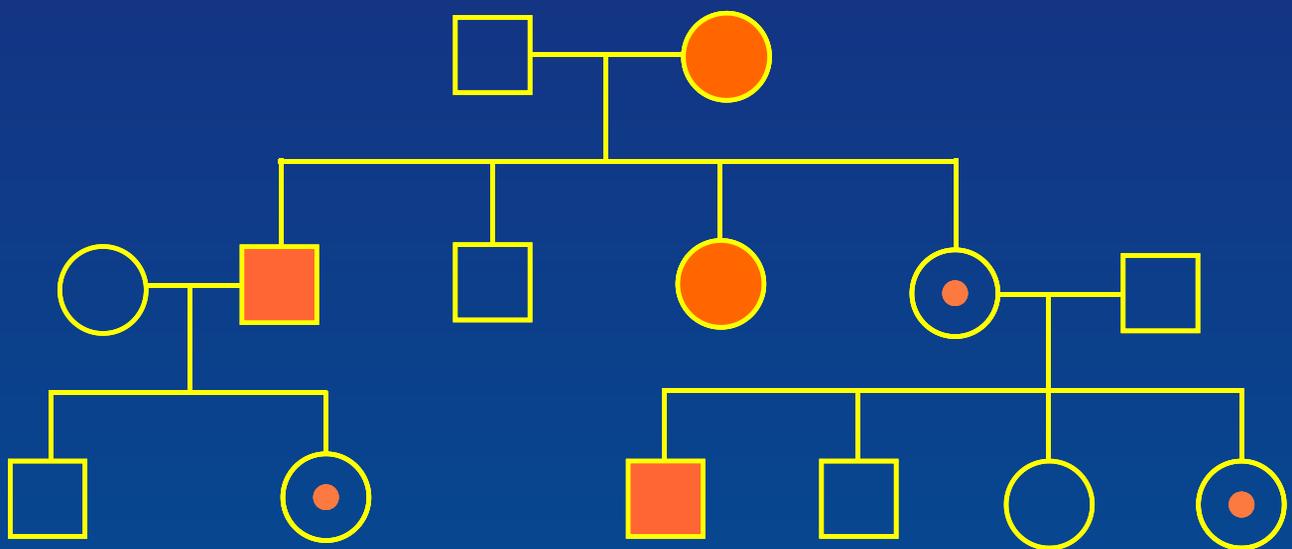


REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL

MANUAL OPERACIONAL



REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL

MANUAL OPERACIONAL

© 2009 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Área Temática Controle de Câncer da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS/MS (http://bvsm.ms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

Tiragem: 500 exemplares.

Criação, Informação e Distribuição

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Praça Cruz Vermelha, 23 - Centro

20231-130 - Rio de Janeiro – RJ

www.inca.gov.br

Realização

Coordenação de Pesquisa (CPQ)

Rua André Cavalcanti, 37 - Centro

20231-050 - Rio de Janeiro – RJ – Tel.: (21) 3233-1333

Edição

Coordenação de Educação (CEDC)

Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica

Rua do Resende, 128 – Centro

20230-092 – Rio de Janeiro – RJ – Tel.: (21) 3970-7818

Impressão

ESDEVA

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

B823r Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.

Rede nacional de câncer familiar: manual operacional / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro: INCA, 2009.

229 p.: il. tab.

Inclui referências.

ISBN 978-85-7318-151-71.

1. Neoplasias. 2. Predisposição Genética para doença. 3. Aconselhamento Genético. I. Título.

CDD 616.994042

Catálogo na fonte – Seção de Bibliotecas

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer - INCA

REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL
MANUAL OPERACIONAL

Rio de Janeiro, RJ

2009

Organizadores

Héctor N. Seuánez
Fernando Regla Vargas
Miguel Ângelo Martin Moreira
Liz Maria de Almeida

Supervisão Editorial

Letícia Casado

Produção Editorial

Taís Facina

Normalização Bibliográfica

Eliana Rosa – Bibliotecária
Esther Rocha – Estagiária de Biblioteconomia

Revisão

ATO Training and Translation Center

Capa, Projeto Gráfico e Diagramação

Erick Knupp



A Rede Nacional de Câncer Familiar é financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por projeto aprovado (nº 408853/2006-9), atendendo ao Edital nº 021/2006, MCT/CNPq/MS. O objetivo do edital é “Fomentar a pesquisa sobre Genética Clínica através do apoio a projetos de pesquisa que contribuam para o avanço do conhecimento, a geração de produtos e que dêem subsídios para a formulação, implementação e avaliação de ações públicas voltadas para a Atenção em Genética Clínica no SUS”.

SUMÁRIO

Parte I

1. Introdução à Rede Nacional de Câncer Familiar
Héctor N. Seuánez.....9
2. Sub-rede de Aconselhamento Genético
Fernando Regla Vargas.....15
3. Sub-rede de Laboratórios
Miguel Ângelo Martins Moreira.....19
4. Sub-rede de Pesquisa Clínica e Banco de Tumores Hereditários
José Cláudio Casali da Rocha.....25
5. Sub-rede de Epidemiologia
Liz Maria de Almeida, Victor Araújo Machado e Ana Lúcia Mendonça.....33

Parte II

6. Síndrome de Lynch
Benedito Mauro Rossi.....41
7. Polipose Adenomatosa Familiar
Héctor Yuri Conti Wanderley, João Carlos Prolla e Patrícia Ashton Prolla.....51
8. Polipose Associada ao Gene MUTYH
Héctor Yuri Conti Wanderley, João Carlos Prolla, Patrícia Ashton Prolla e Silvia Liliana Cossio..61
9. Síndrome da Polipose Juvenil Familiar
Héctor Yuri Conti Wanderley, João Carlos Prolla, Patrícia Ashton Prolla e Patrícia Koelher dos Santos.....65
10. Avaliação Clínica do Paciente com Múltiplos Pólipos
Héctor Yuri Conti Wanderley, João Carlos Prolla e Patrícia Ashton Prolla.....71
11. Cânceres de Mama e Ovário Hereditários (HBOC)
Edenir Inêz Palmero, Ingrid Petroni Ewald, Patrícia Ashton Prolla e Patrícia Izetti Ribeiro.....77
12. Outras Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama
Jamile Abud, Patrícia Ashton Prolla e Patrícia Izetti Ribeiro.....91
13. Estimativa do Risco Cumulativo Vital de Câncer de Mama em Mulheres Não Afetadas por Câncer e com História Familiar
Patrícia Ashton-Prolla, Maira Caleffi, Ernestina Aguiar, Juliana Giacomazzi e Patrícia Izetti Ribeiro.....101

14.	Síndrome de Li-Fraumeni <i>Maria Isabel Waddington Achatz</i>	107
15.	Melanoma Familiar <i>Patrícia Ashton Prolla e Patrícia Izetti Ribeiro</i>	113
16.	Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 <i>Ana Luiza Maia</i>	121
17.	Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 <i>Ana Luiza Maia</i>	127
18.	Doença de von Hippel-Lindau <i>Danilo Vilela Viana, Israel Gomy e José Cláudio Casali da Rocha</i>	133
19.	Síndrome de Cowden <i>Patrícia Ashton Prolla e Patrícia Izetti Ribeiro</i>	141
20.	Retinoblastoma Hereditário <i>Anna Claudia Evangelista dos Santos, Evandro Lucena e Fernando Regla Vargas</i>	147
21.	Tumor de Wilms <i>Fernando Regla Vargas e José Carlos Cabral de Almeida</i>	155
22.	Anemia de Fanconi <i>Juan C. Llerena Jr.</i>	159
23.	Neurofibromatose 1 <i>Fernando Regla Vargas e Fernanda Teresa de Lima</i>	169

Parte III

24.	Testes Genéticos <i>Miguel Ângelo Martins Moreira</i>	175
25.	Banco de Tumores Hereditários e de DNA para a Rede de Câncer Familiar <i>Cláudio Gustavo Stefanoff e José Cláudio Casali da Rocha</i>	181

Anexos

Anexo 1 –	<i>Questionário sobre a história familiar</i>	187
Anexo 2 –	<i>Questionário sobre a história hormonal (mulheres)</i>	211
Anexo 3 –	<i>Questionário sobre fatores de risco: dados antropométricos, atividade física, tabagismo e consumo de álcool</i>	219
Anexo 4 –	<i>Formulário para solicitação e envio de amostras de sangue e/ou aspirado de medula óssea</i>	229

PARTE I

1- INTRODUÇÃO À REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL

Héctor N. Seuánez (coordenador)

Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer

Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Embora a maioria das neoplasias seja resultado de interações complexas entre o componente genético do indivíduo e o ambiente, um percentual de casos decorre principalmente de alterações herdadas que conferem uma maior predisposição ao desenvolvimento de tumores. 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 colorretal estimados para 2006 (BRASIL, Ministério da Saúde, 2006), entre 2.400-4.800 e 1.250-2.500, respectivamente, podem estar relacionados à predisposição hereditária.

Na última década, avanços significativos foram feitos no conhecimento dos mecanismos moleculares que originam o câncer. Diversos genes envolvidos no desenvolvimento de neoplasias foram identificados incluindo: oncogenes (que predispõem ao câncer quando superexpressos), genes supressores de tumor (que podem originar um tumor quando inativados) e genes de reparo (cuja inativação leva ao acúmulo de mutações somáticas). Este conhecimento culminou com a identificação de genes associados a síndromes específicas de predisposição ao câncer. Cerca de cinquenta síndromes de predisposição hereditária ao câncer já foram definidas (HODGSON e MAHER, 1999). Destas, destacam-se as síndromes de câncer hereditário em que o fenótipo característico é o desenvolvimento de câncer, como Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (HNPCC), Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), Retinoblastoma, Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC), Síndrome de Câncer de Mama e Colorretal Hereditários (HBCC), Doença de von Hippel-Lindau (VHL), Síndrome de Li-Fraumeni etc. Estas descobertas deram origem a testes moleculares de diagnóstico de predisposição hereditária para diferentes tipos de câncer e estimularam o desenvolvimento de programas de avaliação clínica e aconselhamento genético de famílias em risco. O levantamento da história familiar e a utilização de testes genéticos permitem a identificação de uma parcela significativa de indivíduos que possuem alto risco de desenvolvimento de câncer.

A identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário é importante por várias razões. Primeiro, porque indivíduos afetados apresentam risco cumulativo vital, muito superior ao da população, para o desenvolvimento de outros tumores primários. Segundo, porque os familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco, já que a maioria dessas doenças genéticas segue um padrão de herança autossômica dominante. Assim, 50% dos irmãos e 50% dos filhos de um afetado podem ser portadores da mesma mutação. Terceiro, porque medidas de rastreamento intensivo mostram-se eficazes em permitir diagnósticos

mais precoces. Quarto, a identificação de portadores permite delinear estratégias para redução de risco, quimioprevenção e cirurgias profiláticas. Isto pode ser bem exemplificado pelos casos de Retinoblastoma, Câncer de Mama e Ovário Hereditários e Síndrome de Lynch.

É importante destacar que existem no Brasil poucos centros assistenciais, públicos ou privados, com capacidade de diagnosticar câncer hereditário e que nenhum centro possui capacidade para atender a totalidade das entidades clínicas aqui mencionadas. Não existe um roteiro uniformizado para o diagnóstico de cada uma dessas entidades, nem para a indicação de testes de laboratório cujos custos não foram estimados ou avaliados em termos de efetividade.

Em vista da complexidade do câncer hereditário nos programas de saúde coletiva, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI) propôs, em 1996, a criação de uma rede nacional de genética de câncer através do esforço conjunto de pesquisadores de diferentes instituições (JENKS, 1996). A Cancer Genetics Network (CGN) foi anunciada oficialmente em setembro de 1998, como uma rede formada por oito centros especializados no estudo da predisposição hereditária ao câncer, com recursos financeiros de US\$ 5,8 milhões por cinco anos, além de US\$ 1,28 milhões para Tecnologia da Informação e Informática. A rede oferece o suporte para estudos colaborativos de investigação das bases hereditárias da susceptibilidade ao câncer, de integração desse novo conhecimento na prática médica e dos aspectos psicológicos, éticos, legais e de saúde pública envolvidos. Além de recrutar indivíduos da população com alto risco, os centros oferecem aconselhamento genético e educação para famílias dos participantes e a possibilidade do desenvolvimento de novas técnicas para detecção de mutações relacionadas à predisposição ao câncer, além da coleta de tecidos armazenados em repositórios de amostras biológicas.

No Brasil, ainda são insuficientes as ações governamentais que visem a identificação, orientação e acompanhamento de indivíduos e famílias de alto risco para câncer hereditário. O Ministério da Saúde tem implementado ações para o rastreamento populacional para o câncer de mama com base nas Recomendações para o Controle do Câncer de Mama lançadas pelo Ministro da Saúde em abril de 2004 (BRASIL, 2004), as quais foram elaboradas a partir da Reunião de Consenso realizada em novembro de 2003, que foi coordenada pelo INCA e que contou com a participação de vários outros setores do Ministério da Saúde, além de representantes de Sociedades de Especialidades, pesquisadores, coordenadores estaduais de Saúde da Mulher/Viva Mulher e representantes de movimentos sociais relacionados aos direitos das mulheres. Neste documento é dada ênfase especial às mulheres que apresentam história familiar de câncer de mama.

O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), em convênio com o DECIT/MS, propôs, através do Edital nº 021/2006, MCT/CNPq/MS: "Fomentar a pesquisa sobre Genética Clínica através do apoio a projetos de pesquisa que contribuam para o avanço do conhecimento, a geração de produtos e dêem subsídios para a formulação, implementação e avaliação de ações públicas voltadas para a

Atenção em Genética Clínica no Sistema Único de Saúde (SUS).” Através deste edital, estamos organizando nossa rede, tendo em vista os principais problemas que deveremos enfrentar: (1) falta de políticas públicas para inclusão de indivíduos de alto risco; (2) falta de informação de custos de prevenção vs tratamento e re-habilitação; (3) baixo número de centros e atenção limitada; (4) baixo número de laboratórios de diagnóstico molecular; (5) baixo número de pessoal treinado (clínicos, biólogos, técnicos); (6) dificuldades em obter amostras biológicas, e (7) falta de registros adequados.

A população brasileira possui características próprias devido a sua diversidade étnico-cultural, com variações regionais, o que impossibilita a aplicação de dados obtidos em outras regiões do mundo sobre a frequência de mutações e riscos relacionados a síndromes de câncer hereditário, realçando a necessidade de conhecer as características das mutações e otimizar o rastreamento clínico considerando aspectos particulares da nossa população (PALMERO *et al.*, 2007). Algumas das síndromes de câncer hereditário já foram estudadas no país, como Retinoblastoma (BRAGGIO *et al.*, 2004), Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (ROSSI *et al.*, 2002), Câncer de Mama e Ovário Hereditários (COSTA *et al.*, 2008; LOURENÇO *et al.*, 2004), von Hippel Lindau (ROCHA *et al.*, 2003), e Li-Fraumeni (ACHATZ *et al.*, 2007). Esses trabalhos são baseados em um número limitado de famílias brasileiras, mas, potencialmente, indicam implicações no risco de câncer nos indivíduos portadores de mutações.

Um dos principais problemas relacionados ao diagnóstico molecular das síndromes hereditárias de câncer está nas metodologias utilizadas para identificação de alterações genéticas nos genes relacionados. A identificação de mutações propicia a identificação de indivíduos de risco, portadores assintomáticos, além de fornecer informações importantes para orientação de indivíduos, principalmente no que se refere ao planejamento familiar. As metodologias empregadas requerem uma infraestrutura de equipamentos, materiais de consumo e formação de pessoal especializado, que, devido ao custo, não se encontra disponível em muitos locais.

Para superar estes problemas, nosso projeto propõe a criação de uma rede multicêntrica, formada por centros de genética-médica em pontos estratégicos em todas as macrorregiões do país, composta por serviços especializados capacitados para o diagnóstico e aconselhamento genético e com laboratórios de suporte para a detecção de mutações nas diferentes síndromes de câncer hereditário. Os centros dessa rede funcionarão como centros de referência e treinamento em genética no Brasil, com atenção em câncer hereditário e coletarão informações clínicas e epidemiológicas para identificar as prioridades em saúde e subsidiar o planejamento e a implementação de ações governamentais de forma a minimizar as desigualdades.

A partir desses dados, essa rede subsidiará futuros programas nacionais ou regionais de atenção à saúde em câncer familiar e campanhas junto à população para detecção precoce e prevenção do câncer. É importante destacar que a rede fornecerá informação ao público para indicar centros de referência onde os pacientes e seus familiares possam ser atendidos, diagnosticados e tratados, além de adotar medidas preventivas, como exames

clínico-laboratoriais e frequência de exames seriados. Para esses fins, se pretende criar um *site* interativo, distribuir informações a centros de saúde e publicar material científico para a comunidade médica contendo a descrição das principais características do câncer familiar e instruções sobre a maneira de lidar/ tratar os pacientes e seus familiares.

Deste modo, nossos objetivos e estratégias são: Incluir indivíduos de alto risco de câncer familiar no SUS e obter informação de custo/eficiência dos procedimentos adotados, promover uma forte interação entre centros clínicos e fomentar a criação de novos centros, padronizar procedimentos laboratoriais de diagnóstico molecular, treinar pessoal (clínicos, biólogos etc.), facilitar a coleta, armazenamento e acesso de amostras biológicas para a comunidade científica e promover uma forte interação entre registros.

A rede atenderá inicialmente as seguintes síndromes: (1) Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC); (2) Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo (HNPCC); (3) Polipose Adenomatosa Familiar (FAP); (4) Retinoblastoma (RB); (5) Síndrome de Câncer de Mama e Colorretal Hereditários (HBCC); (6) Síndrome de Li-Fraumeni (LF); (7) Doença de von Hippel-Lindau (VHL); (8) Neoplasia Endócrina Múltipla tipo-2 (MEN2); (9) Melanoma Familiar (FAMMM) e (10) Anemia de Fanconi.

REFERÊNCIAS

ACHATZ, M.I.; OLIVIER, M.; LE CALVEZ, F.; MARTEL-PLANCHE G.; LOPES A.; ROSSI B.M.; ASHTON-PROLLA P.; GIUGLIANI R.; PALMERO E.I.; VARGAS F.R.; ROCHA J.C.D.; VETTORE A.L.; HAINAUT P. The *TP53* mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Letters**, vol. 245, p.96-102, 2007.

BRAGGIO, E.; BONVICINO C.R.; VARGAS, F.R.; FERMAN, S.; EISENBERG A.L.; SEUANEZ H.N: Identification of three novel *RB1* mutations in Brazilian patients with retinoblastoma by “Exon by exon” “ PCR mediated SSCP analysis. **Journal of Clinical Pathology**, vol. 57, p.585-590, 2004.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2006. **Incidência de Câncer no Brasil**, 2006.

____ **Controle do Câncer de Mama** - Documento Consenso, 2004.

HOGSON, S.V. e MAHER, E.R. **A Practical Guide to Human Cancer Genetics**. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 1993.

JENKS, S. NCI plans national cancer genetics network. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 88, p.579-580, 1996.

LOURENÇO, J.J.; VARGAS, F.R.; BINES, J.; SANTOS, E.M.; LASMAR, C.P.; COSTA, C.H.; TEIXEIRA, C.H.D.; MAIA, M.C.M; COURA, F.; MOREIRA, M.A.M. *BRCA1* mutations in Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, vol. 27, p.500-504, 2004.

PALMERO, E.I.; KALAKUN, L. SCHULER-FACCINI, L.; GIUGLIANI, R.; VARGAS, F.R.; ROCHA, J.C.; ASHTON-PROLLA, P. Cancer genetic counseling in public health care hospitals: The experience of three Brazilian services. **Community Genetics**, vol. 10, p.110-119, 2007.

ROCHA, J.C.; SILVA, R.L.; MENDONÇA, B.B.; MARUI, S.; SIMPSON, A.J.G.; CAMARGO, A.A. High frequency of novel germline mutations in the *VHL* gene in the heterogeneous population of Brazil. **Journal of Medical Genetics**, vol. 40, p.e31, 2003.

ROSSI, B.M.; LOPES, A.; OLIVEIRA, F.F.; NAKAGAWA, W.T.; NAPOLI, F.C.C.; ROCHA, J.C.; SIMPSON, A.J.G. *HMLH1* and *HMSH2* gene mutation in Brazilian families with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, vol. 9, p.555-561, 2002.

2 - SUB-REDE DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Fernando Regla Vargas^{a,b}, Maria Isabel Waddington Achatz^c e
Patricia Ashton-Prolla^{d,e}

^a*Departamento de Genética, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro*

^b*Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer*

^c*Departamento de Oncogenética, Hospital A. C. Camargo*

^d*Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

^e*Serviço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

O aconselhamento genético insere-se na política institucional de prevenção ao câncer através da identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de tumores.

Sabe-se que aproximadamente 5% a 10% dos casos de câncer podem ter caráter hereditário. Dentre os tumores mais comuns de manifestação na vida adulta, alguns se destacam por apresentarem uma pequena, porém definida, proporção de casos hereditários. Neste grupo estão incluídos entre 5% a 10% dos casos de câncer de mama, ovário, colorretal, tireoide, próstata e melanoma. Além disto, certos tumores de ocorrência na infância podem ter caráter hereditário, como é o caso do Retinoblastoma, tumor considerado o paradigma do câncer familiar (BENNET *et al.*, 1995; PARMIGIANI *et al.*, 2000).

Nas duas últimas décadas uma série de síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) foi descrita. Dentre as mais conhecidas e prevalentes estão as síndromes de câncer de mama-ovário e a síndrome de câncer colorretal não polipomatoso hereditário (HNPCC ou síndrome de Lynch). Estas síndromes cursam com um risco aumentado de desenvolvimento de diversas formas de câncer ao longo da vida (em, aproximadamente, 80% para os tumores mais prevalentes nas síndromes). Em algumas síndromes este risco é próximo a 100%, como é o caso de câncer colorretal na polipose adenomatosa familiar (PAF), e o câncer medular de tireoide na síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (NEM2) (HEMMINKI *et al.*, 2008).

A identificação dos indivíduos portadores destas condições é importante por vários motivos: (1) estes indivíduos apresentam um risco alto de desenvolvimento de câncer; (2) frequentemente, outros familiares do indivíduo identificado com uma SPHC também apresentam alto risco de desenvolvimento de câncer; (3) existem medidas de vigilância e/ou de prevenção que podem ser indicadas a este grupo de indivíduos/famílias, visando detecção precoce e/ou redução de risco de desenvolvimento de câncer.

O aconselhamento genético é o processo de comunicação que lida com os problemas associados à ocorrência ou à possibilidade de ocorrência de um distúrbio genético em uma família. Dentre as premissas fundamentais do aconselhamento genético, encontram-se: (1) utilização voluntária dos serviços; (2) tomada de decisão informada; (3) aconselhamento não diretivo e não coercitivo; (4) proteção à privacidade e confidencialidade da informação genética; e (5) atenção aos aspectos psicossociais e afetivos relacionados ao impacto e manejo da informação genética. As normas de boas práticas clínicas em aconselhamento

genético encontram-se disponíveis no documento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issues_in_medgenetics%20report.pdf).

O objetivo principal do aconselhamento genético oncológico é a identificação dos indivíduos portadores de SPHC e o planejamento das medidas de vigilância ou prevenção aplicáveis às diferentes situações de alto risco de desenvolvimento de câncer. A dinâmica do processo de aconselhamento genético envolve: (1) **coleta de informação**: pessoal e familiar, através da elaboração de heredograma com pelo menos três gerações, com posterior confirmação das informações fornecidas por meio de atestado de óbito ou histopatologia dos tumores referidos na família; (2) **diagnóstico**: a definição do diagnóstico é fundamental para conhecer o prognóstico (evolução natural, definição de riscos, estabelecimento de condutas e indicação de teste genético); (3) **estimativa de risco**: a definição dos riscos associados ao desenvolvimento da doença, assim como riscos reprodutivos, isto é, associação à transmissão da mutação; (4) **transmissão da informação**: transmissão das informações relevantes na evolução, transmissão, condutas de vigilância e redução de risco; (5) **avaliação psicológica**: deve ser realizada antes e após a realização do teste genético; (6) **suporte e seguimento**: orientação antecipatória, encaminhamento a grupos de pacientes, estratégias de seguimento (BIESECKER *et al.*, 2001).

Estimativas de risco bem definidas são muito importantes porque é através delas que serão indicados testes genéticos e planejadas estratégias de conduta. Nas doenças genéticas monogênicas, estimativas de risco baseadas em Mendel e Bayes em geral são suficientes. O câncer, entretanto, é uma patologia de etiologia mais complexa e, principalmente no caso dos tumores de manifestação na vida adulta, estimativas de risco empírico são instrumentos muito úteis para a definição dos riscos envolvidos. Tabelas de risco empírico são especialmente úteis no caso do câncer de mama, por exemplo, e existem, atualmente, muitos modelos de risco empírico disponíveis. Da mesma forma que com os testes genéticos, os modelos de estimativa de risco empírico devem ser contextualizados, levando-se em consideração as limitações e vantagens de cada modelo (EUHUS *et al.*, 2001; 2002; PETERSON *et al.*, 2007).

Em muitas SPHC os principais genes responsáveis foram identificados, possibilitando a realização de teste genético para a detecção de mutações germinativas nestes genes. Além de seu fundamental papel para a confirmação de uma suspeita clínica de SPHC, este teste genético também tem um caráter preditivo, uma vez que o mesmo pode identificar indivíduos portadores de mutação germinativa, mas que ainda não desenvolveram câncer. Por este motivo, nas situações em que um teste genético é oferecido, o processo de aconselhamento genético envolve pelo menos uma consulta pré-teste, avaliação psicológica do indivíduo testado, além das consultas pós-teste genético.

Três possíveis resultados do teste genético poderão ocorrer: a) resultado positivo: confirma a presença de uma SPHC no paciente-índice e permite investigar a mutação em demais familiares; b) resultado negativo: é um negativo “verdadeiro” quando for o resultado da pesquisa de uma mutação já conhecida por estar segregando na família. Caso seja a investigação inicial de um probando afetado (caso índice), um resultado negativo deve

ser considerado dentro do contexto de sua sensibilidade, especificidade e valor preditivo daquele teste, e frequentemente não representa um negativo “verdadeiro”; c) resultado inconclusivo: variação de significado patológico indefinido, por exemplo, mutações de substituição ou outras variantes não descritas previamente na literatura e cujo significado patológico não esteja ainda esclarecido. Os três possíveis desfechos dos testes genéticos e suas respectivas interpretações para probandos e familiares estão ilustrados nos Quadros 2.1 e 2.2.

Quadro 2.1 - Possíveis resultados do teste genético no probando e sua interpretação

Resultado	Significado
Positivo	Diagnóstico confirmado de SPHC
Negativo	Mutação críptica, heterogeneidade genética, considerar sensibilidade e especificidade do teste
Inconclusivo	Variação de sequência de significado incerto

Quadro 2.2 - Possíveis resultados do teste genético e sua interpretação para probandos e familiares

Resultado do probando	Resultado do familiar em risco	Interpretação para o familiar em risco
Positivo*	Positivo	Positivo
Positivo	Negativo	Negativo
Negativo**	Não testar	Não informativo
Inconclusivo	Não testar	Não informativo

*Positivo = presença de mutação germinativa em gene de predisposição ao câncer.

**Negativo = ausência de mutação germinativa detectável em gene de predisposição ao câncer.

O principal objetivo da sub-rede de aconselhamento genético é estabelecer uma rede de atendimento genético-clínico integrada, voltada ao atendimento de indivíduos portadores de alto risco de desenvolvimento de formas hereditárias de câncer. Os objetivos específicos são: (a) fornecer suporte ao diagnóstico e condutas clínicas nas SPHC; (b) programar fluxogramas de investigação, conduta e aconselhamento genético nas principais SPHC; (c) propor estratégias para avaliar a efetividade das atividades de aconselhamento genético, investigação, manejo, impacto na qualidade de vida, morbidade e mortalidade; definir as indicações dos testes genéticos de predisposição, discutindo seus aspectos médicos, éticos, psicossociais, legais e de interesse para a saúde pública; (d) criar uma proposta de currículo básico para capacitação e treinamento em aconselhamento genético e oncogenética.

REFERÊNCIAS

BENNET, R.L.; STEINHAUS, K.A.; UHRICH, S.B.; O'SULLIVAN, C.K.; RESTA, R.G.; LOCHNER-DOYLE, D.; MARKEL, D.S.; VINCENT, V.; HAMANISHI, J. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. **Journal of Genetic Counseling**, vol. 4, p.267-279, 1995.

BIESECKER, B.B. Goals of genetic counseling. **Clinical Genetics**, vol. 60, p.323-330, 2001.

EUHUS, D.M. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. **Breast Journal**, vol. 7, p.224-232, 2001.

EUHUS, D.M.; SMITH, K.C.; ROBINSON, L.; STUCKY, A.; OLOPADE, O.I.; CUMMINGS, S.; GARBER, J.E.; CHITTENDEN, A.; MILLS, G.B.; RIEGER, P.; ESSERMAN, L.; CRAWFORD, B.; HUGHES, K.S.; ROCHE, C.A.; GANZ, P.A.; SELDON, J.; FABIAN, C.J.; KLEMP, J.; TOMLINSON, G. Pretest prediction of *BRCA1* or *BRCA2* mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 94, p.844-851, 2002.

HEMMINKI, K.; SUNDQUIST, J.; BERMEJO, J.L. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. **Oncologist**, vol. 13, p.239-247, 2008.

PARMIGIANI, G.; CHEN, S.; IVERSEN, E.S.Jr.; FRIEBEL, T.M.; FINKELSTEIN, D.M.; ANTON-CULVER, H.; ZIOGAS, A.; WEBER, B.L.; EISEN, A.; MALONE, K.E.; DALING, J.R.; HSU, L.; OSTRANDER, E.A.; PENSON, R.T.; SEIDEN, M.V.; SHANNON, K.M.; LUBRATOVICH, M.L.; ROCHE, M.; CHABNER, B.A.; LYNCH, T.J. Jr. Communicating genetic risk: pros, cons, and counsel. **Oncologist**, vol. 5, p.152-161, 2000.

PETERSON, L.E.; SCHILDKRAUT, J.M.; ISAACS, C.; CORIO, C.; LEONDARIDIS, L.; TOMLINSON, G.; AMOS, C.I.; STRONG, L.C.; BERRY, D.A.; WEITZEL, J.N.; SAND, S.; DUTSON, D.; KERBER, R.; PESHKIN, B.N.; EUHUS, D.M. Validity of models for predicting *BRCA1* and *BRCA2* mutations. **Annals of Internal Medicine**, vol. 147, p.441-450, 2007.

3 - SUB-REDE DE LABORATÓRIOS

Miguel Angelo Martins Moreira

Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer

No aconselhamento genético em câncer familiar as atividades laboratoriais têm como finalidade detectar mutações constitutivas que predisõem o indivíduo ao desenvolvimento de tumores e auxiliar no diagnóstico de determinadas síndromes. A principal relevância deste processo está na identificação de portadores assintomáticos de mutações em familiares do paciente índice. Para estas pessoas podem ser traçadas estratégias visando a detecção precoce de tumores. Muitas vezes o processo é financeiramente dispendioso, demandando uma boa infraestrutura laboratorial (equipamentos) e pessoal treinado. Além disso, o processo de análise é demorado, devido ao tamanho dos genes envolvidos. Estes fatores podem ser obstáculos para a oferta deste serviço em várias instituições públicas. Por isso, médicos e pesquisadores envolvidos nesta área procuram adequar os testes genéticos para detecção de mutações às limitações ou *expertises* locais, o que é facilitado pelo grande número de metodologias que podem ser empregadas. Entretanto, há um ponto comum a todos os laboratórios envolvidos que é o acesso ao sequenciamento de DNA.

Não é possível, atualmente, estender a realização dos testes a todas as pessoas como um procedimento de triagem para identificação de portadores de mutações deletérias. A indicação para realização do teste genético deve ser baseada em uma forte suspeita de câncer hereditário, sugerida pela história de câncer na família assim como do próprio paciente. Estes critérios para indicação variam para as diferentes síndromes de câncer hereditário e não serão discutidas neste capítulo, mas é necessário ressaltar que devem ser extensamente discutidos e avaliados (e reavaliados), baseados em dados da literatura científica, não se esquecendo que haverá casos próximos ao limiar de inclusão. Outro ponto importante é que os testes moleculares para detecção de mutações devem ser empregados em indivíduos afetados, devido ao custo e ao tempo necessário à sua realização. Com a mutação detectada, torna-se mais fácil identificar os familiares portadores da alteração realizando-se, especificamente, o sequenciamento da região do gene onde ela foi encontrada.

Três pontos são, portanto, fundamentais: como otimizar o processo de busca de mutações para torná-lo mais rápido, como reduzir os custos destes processos e como garantir a comparabilidade dos resultados dos exames/testes realizados por diferentes laboratórios.

O CUSTO DOS TESTES

O custo para a realização dos métodos para detecção de mutações é diretamente proporcional ao tamanho do gene a ser analisado. Evidentemente este custo pode ser reduzido tendo em vista a existência de mutações fundadoras na população analisada,

o que permite traçar uma estratégia de iniciar o processo por estas mutações. Mas, na população brasileira, a presença de mutações fundadoras pode não ser tão relevante devido à diversidade étnica. Apresentamos no Quadro 3.1 as estimativas de custo, por paciente, para pesquisa de mutações na Síndrome de Câncer de Mama/Ovário Hereditários, em Câncer Colorretal Não Poliposo Hereditário (neste caso apenas para o gene *MSH2*) e em Retinoblastoma utilizando-se diferentes metodologias. Um maior detalhamento destes dados pode ser obtido na página da Rede Nacional de Câncer Familiar. Acreditamos que os valores apresentados variem pouco em diferentes locais do país, mas ressaltamos que estimativas locais devem ser feitas.

Quadro 3.1 - Estimativas de custo (em R\$*) por paciente para detecção de mutações em Câncer de Mama/Ovário Hereditários, HNPCC e Retinoblastoma

Metodologias	Genes		
	<i>BRCA1 e BRCA2</i>	<i>MSH2</i>	<i>RB1</i>
Sequenciamento			
Sequenciamento/SSCP ^c	890,00 ^a	190,00 ^a	287,00 ^a
Sequenciamento/DHPLC ^d	3.900,00 ^b		

* Custos estimados em 2007.

^a- Estimativas de custo do Programa de Aconselhamento Genético do INCA, não foram incluídas despesas com pessoal.

^b- Estimativas de custo realizadas pelo grupo de oncogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), incluindo-se despesas com pessoal.

^c- Estimativa para 20% de migração diferencial e sequenciamento.

^d- Estimativa para 20% de heteroduplexes de DNA.

Os valores apresentados podem ser comparados com os de países europeus. SEVILLA *et al.* (2002) estimaram um custo de € 1.032,00 (R\$ 3.199,00) por paciente, para detecção de mutações apenas em *BRCA1*, utilizando-se apenas o sequenciamento de DNA, e € 175,00 (R\$ 542,00) utilizando DHPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance em Condições Desnaturantes) e sequenciamento (sem considerar gastos com pessoal). GERHARDUS *et al.* (2007) relataram valores de U\$ 3.960,00 (R\$ 9.108,00) a U\$ 1.890,00 (R\$ 4.347,00) para o sequenciamento direto de *BRCA1* e *BRCA2* em laboratórios privados nos EUA, os quais também fornecem testes específicos para mutações fundadoras, que custam cerca de U\$ 620,00 (R\$ 1.426,00).

OTIMIZAÇÃO DOS CUSTOS

A otimização dos custos passa pela utilização de metodologias, levando-se em conta a sensibilidade/especificidade dos testes e o custo de implantação. Muitas vezes, a implementação de todo o processo para detecção de mutações implica na aquisição de equipamentos de custos ainda elevados, como sequenciadores automáticos de DNA, DHPLCs, espectrofotômetros e outros equipamentos acessórios. Portanto, alguns

centros de aconselhamento genético não executam todas as metodologias necessárias para cobrir os diferentes tipos de mutações relacionadas a cânceres hereditários. Muitas vezes, apenas parte das metodologias é empregada por um centro, seja por uma opção em limitar o número de diferentes tipos de mutações que podem ser detectados ou pela necessidade de conclusão do processo em outras instituições. Este último caso pode ser exemplificado pelo frequente uso de serviços de sequenciamento de DNA fornecidos por instituições públicas ou particulares (geralmente no exterior). Isto não implica estritamente em um barateamento na execução de uma busca de mutações, mas em um menor investimento inicial em equipamentos. Outro fator que interfere no processo é que muitos equipamentos, particularmente os sequenciadores de DNA, são plataformas que atendem a vários projetos em uma instituição, ou atendem a diferentes instituições (equipamentos multicêntricos). O estabelecimento de colaborações na utilização destes equipamentos pode auxiliar a implantação do Aconselhamento Genético em Câncer Hereditário, no qual parte das metodologias, que não exigem um grande investimento em equipamentos, pode ser realizada em diversos locais, com equipamentos básicos (cubas de eletroforese, transiluminadores, etc.) e de médio porte (como termocicladores e fotodocumentadores).

O barateamento dos custos passa pelo desenvolvimento de novas metodologias para a detecção de mutações. Também é necessário que estas metodologias exijam menos horas de trabalho para a análise dos genes e maior automação nos procedimentos. É possível que o desenvolvimento de um conjunto de métodos baseados em microarranjos (DNA *microarray*) e ressequenciamento de DNA (JUNG *et al.*, 2008; GIRIGOSWAMI *et al.*, 2008; TONISSON *et al.*, 2002) supra estas necessidades (rapidez e preços mais acessíveis), mas ele também é dependente de investimento (leitor de microarranjos). Dificuldade que pode ser contornada com a disponibilização de serviços e/ou equipamentos multiusuários/multicêntricos.

A PADRONIZAÇÃO DOS TESTES E INCLUSÃO NO SUS

Devido à diversidade de técnicas utilizadas por diferentes laboratórios, é muito difícil padronizar a utilização de uma mesma sequência de metodologias. Estas diferentes técnicas são discutidas, mais detalhadamente, na PARTE C “Testes Genéticos Oferecidos”. Entretanto, é possível otimizá-las aumentando sua sensibilidade e especificidade, realizando pequenas alterações nos procedimentos de execução. Para isto, é fundamental a troca de informações entre diferentes laboratórios que utilizam metodologias similares. Independentemente da utilização de uma mesma metodologia é importante discutir a limitação no emprego de cada uma delas, particularmente no conjunto de metodologias aqui denominadas de “metodologias de triagem”, que se referem àquelas baseadas na detecção de regiões em heterozigose ou de variantes moleculares que são confirmadas por sequenciamento em um segundo momento. Por outro lado, a uniformização de metodologias entre laboratórios de diferentes instituições que trabalham com as mesmas Síndromes de Câncer Hereditário permitirá a comparação dos resultados e a sua publicação conjunta.

Outro ponto que merece discussão é a possibilidade de inclusão de testes genéticos para mutações em câncer hereditário dentro do Sistema Único de Saúde. Esta inclusão é um importante passo para a atividade de Aconselhamento Genético em Câncer Hereditário na rotina de atendimento e de atividades laboratoriais em instituições públicas. Atualmente, na maior parte das instituições, as atividades laboratoriais são financiadas a partir de projetos de pesquisa e possuem uma forte limitação de pessoal capacitado, dependendo muitas vezes de bolsistas.

A INTERPRETAÇÃO DOS TESTES

Os testes moleculares devem ser entendidos como uma etapa importante dentro do Aconselhamento Genético em Tumores Hereditários. É uma etapa que fornece informações valiosas quando uma mutação é detectada em uma família, permitindo distinguir os indivíduos que possuem um risco aumentado no desenvolvimento de tumores daqueles que possuem um risco igual ao da população em geral. Entretanto, é necessário deixar claro que não é uma etapa fundamental para a atividade de Aconselhamento Genético em Tumores Hereditários. Muitas vezes não são detectadas mutações associadas a uma forte história familiar. Isto não significa que o indivíduo testado não possua uma mutação, mas indica uma limitação dos métodos envolvidos na tentativa de detectá-la. Portanto, é adequado encarar a não detecção de mutação como um resultado inconclusivo e não como um resultado negativo. Esta informação deve ser passada de modo claro ao paciente, e é uma limitação importante que pode influenciar a decisão do mesmo. Por outro lado, esta limitação também deve ficar clara para os profissionais que encaminham pacientes ao atendimento de Aconselhamento Genético.

REFERÊNCIAS

GERHARDUS, A.; SCHLEBERGER, H.; SCHLEBERGER, B.; GADZICKI, D. Diagnostic accuracy of methods for the detection of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: A systematic review. **European Journal of Human Genetics**, vol. 15, p.619-627, 2007.

GIRIGOSWAMI, A.; JUNG, C.; MUN, H.Y.; PARK, H.G. PCR-free mutation detection of *BRCA1* on a zip-code microarray using ligase chain reaction. **Journal of Biochemical and Biophysical Methods**, vol. 70, p.897-902, 2008.

JUNG, C.; YIM, S.C.; CHO, D.Y.; CHANG, H.N.; PARK, H.G. Microarray-based detection of Korean-specific *BRCA1* mutations. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, vol. 391, p.405-413, 2008.

SEVILLA, C.; MOATTI, J.P.; JULIAN-REYNIER, C.; EISINGER, F.; STOPPA-LYONNET, D.; BRESSAC-DE-PAILLERETS, B.; SOBOL, H. Testing for *BRCA1* mutations: A cost-effectiveness analysis. **European Journal of Human Genetics**, vol.10, p.599-606, 2002.

TONISSON, N.; ZERNANT, J.; KURG, A.; PAVEL, H.; SLAVIN, G.; ROOMERE, H.; MEIEL, A.; HAINAUT, P.; METSPALU, A. Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of *TP53* tumor suppressor gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 99, p.5503-5508, 2002.

4 - SUB-REDE DE PESQUISA CLÍNICA E BANCO DE TUMORES HEREDITÁRIOS

José Cláudio Casali da Rocha

Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT), Instituto Nacional de Câncer

O mapeamento do genoma humano, juntamente com novas técnicas de biologia molecular, permitiu não só a descoberta de genes de predisposição genética ao câncer, mas também a possibilidade da análise genômica em larga escala. Os efeitos destas iniciativas começam a ser sentidos nas áreas médicas, em especial na genética e na cancerologia. Espera-se que com esta abordagem sejam descobertos novos biomarcadores que sirvam para a detecção precoce, como alvos terapêuticos, e de significado prognóstico. A disponibilidade de amostras de tecidos tumorais tem sido, atualmente, o fator mais limitante para a pesquisa translacional. Os bancos de tumores são, hoje em dia, considerados um recurso essencial na descoberta de novos marcadores, que permitirão fornecer melhores informações a respeito do diagnóstico, prognóstico e tratamento dos pacientes com câncer (OOSTERHUIS *et al.*, 2003).

Desde 2007, a Rede de Câncer Familiar vem preparando centros públicos regionais de referência do Brasil no atendimento oncogenético especializado e oferecendo testes moleculares para as principais síndromes hereditárias de câncer. Tão logo toda a rede comece a funcionar de forma integrada, será possível iniciarmos projetos de pesquisa clínica multicêntricos. A Sub-rede de Pesquisa Clínica e o Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT) têm como objetivo iniciar ensaios clínicos em câncer hereditário, implantar programas de controle do câncer hereditário e realizar análises de custo-efetividade que possam ter relevância para o SUS. Com o número crescente de centros de Genética preparados para o atendimento oncogenético e a perspectiva de coleta de sangue e tecidos surge a necessidade de sistematizar as coletas de amostras biológicas e de organizá-las em um biorrepositório para seu uso futuro em testes genéticos. Nesse sentido, o BNT do INCA desenvolveu um modelo descentralizado de biorrepositórios conectados via *web*, com informações centralizadas em um banco virtual, e vem oferecendo o suporte necessário para o estabelecimento de uma rede de bancos de tumores hereditários e de DNA no Brasil, para atender às demandas da Rede de Câncer Familiar.

A organização da Rede de Câncer Familiar permitirá incluir centros de Genética do Brasil em protocolos clínicos internacionais, desenhar protocolos clínicos nacionais relevantes para a população brasileira e desenvolver a pesquisa translacional em oncogenética (GUIMARÃES e FERREIRA, 2005). Nesse sentido, a Sub-rede de Pesquisa Clínica e Banco de Tumores Hereditários têm como objetivo principal: estabelecer uma rede de pesquisa clínica, composta de pesquisadores pertencentes aos Centros Participantes, sob a coordenação do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA, e um repositório para tumores hereditários como componente do Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT) do INCA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A) Criar um grupo multidisciplinar de pesquisa clínica com foco em câncer hereditário, incluindo médicos de pesquisa clínica, coordenadores de pesquisa clínica, enfermagem de apoio, monitores de estudos clínicos e gerente de dados.

B) Dar suporte a estudos clínicos nas seguintes áreas: (1) ensaios clínicos de prevenção e tratamento em pacientes com câncer hereditário; (2) avaliação dos efeitos a longo prazo do tratamento oncológico convencional em pacientes com síndromes de câncer hereditário; (3) identificação de fatores modificadores do risco e prognósticos; (4) avaliação e desenvolvimento de métodos inovadores para diagnóstico precoce e predição de resposta; (5) avaliação do custo-efetividade de medidas intervencionistas de prevenção e tratamento nas síndromes de câncer hereditário; (6) avaliação do custo-benefício das estratégias moleculares de detecção de mutações germinativas nas principais síndromes de predisposição ao câncer e (7) estudos translacionais.

C) Criar um repositório para armazenar amostras tumorais, sangue e DNA de indivíduos com diagnóstico de câncer hereditário para o desenvolvimento de pesquisas futuras. As amostras provenientes de procedimentos cirúrgicos, diagnósticos e terapêuticos serão armazenadas no Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT) do INCA.

PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica aplicada compreende a aplicação prática dos resultados obtidos na pesquisa básica em hipóteses testáveis nos ensaios clínicos. A pesquisa translacional pode ser entendida pelo movimento de transferência contínua de resultados no sentido pesquisa básica-clínica (da bancada do laboratório para o leito do paciente) como também no sentido reverso, pesquisa clínica-básica. Estudos clínicos com cânceres hereditários são ainda incomuns. No entanto, vários estudos em andamento podem ser acessados na página www.clinicaltrials.gov, em que se encontram cadastrados 746 estudos para condições hereditárias, sendo 231 destes para câncer hereditário (atualizado em 20 de Janeiro de 2009).

O câncer hereditário representa, sem dúvida, um modelo excelente para pesquisa clínica, uma vez que as vias genéticas que causam os tumores são, em geral, conhecidas e bem definidas, possibilitando avaliar as variações fenotípicas causadas por genes modificadores de risco e a influência das interações ambientais como dieta, hábitos (tabaco, álcool etc.) e com fatores endógenos, como os hormônios. Por outro lado, os estudos que avaliam a resposta de medidas de intervenção tornam-se mais evidentes em indivíduos com elevada predisposição ao câncer e o impacto da intervenção pode ser comparado com grupos-controles sem intervenção.

ENSAIOS CLÍNICOS EM ONCOGENÉTICA

Os estudos que visam testar hipóteses com intervenção farmacológica são chamados de ensaios clínicos. Visando preservar o bem-estar e a integridade dos voluntários que participam de ensaios clínicos, uma série de convenções internacionais são seguidas e periodicamente aperfeiçoadas. A Declaração de

Helsinque, promulgada pela Associação Médica Mundial (*The World Medical Association*) em 1964, é o documento ético mais importante para regulamentar a pesquisa clínica envolvendo seres humanos. Além dela, existem resoluções emitidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). O objetivo final de todos os atos regulatórios é proteger os indivíduos, sujeitos da pesquisa. A Recomendação de Boas Práticas Clínicas da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), de 1996, é o principal documento internacional de recomendações éticas utilizadas nos ensaios clínicos colaborativos internacionais.

O desenvolvimento de ensaios clínicos, sejam terapêuticos ou de prevenção, é feito por fases.

A fase I tem como objetivo principal avaliar a segurança da aplicação do fármaco, algumas vezes após estudos pré-clínicos em modelos animais. Nessa fase, são testadas diferentes doses do medicamento e realizados estudos farmacocinéticos através de dosagens séricas seriadas. São estudados o grau de absorção do medicamento, os níveis sanguíneos, sua distribuição pelos tecidos e através das barreiras naturais e sua biotransformação e excreção. A tolerância aguda através de vias de administração diversas e a relação entre doses, níveis séricos e tolerância são avaliadas nessa fase. O número de voluntários varia desde poucos indivíduos até algumas dezenas.

Na fase II, o objetivo é avaliar a segurança em curto prazo de um medicamento e principalmente a sua eficácia em um número maior de sujeitos. Busca-se avaliar a eficácia clínica e a incidência de reações adversas, define-se a posologia adequada e novos estudos farmacodinâmicos e farmacogenéticos são feitos. Tanto estudos controlados com grupos-controle como estudos não controlados podem ser feitos nessa fase. O grupo controle recebe placebo ou outra substância ativa comprovada para aquela doença. Se um medicamento nessa fase apresentar menor eficácia ou maior intolerância em comparação com outro existente, ele é descartado. A maioria dos compostos é descartada nas fases I e II.

A fase III é alcançada após os resultados favoráveis nas fases anteriores e, em geral, exige de centenas a milhares de voluntários em estudos multicêntricos controlados. São mais bem definidos os subgrupos de doenças que respondem melhor ao medicamento e comparados com outros fármacos da mesma classe de medicamentos quanto aos benefícios e aos efeitos colaterais. Os efeitos adversos menos comuns e latentes, tolerância, interações com outros fármacos (inclusive uso de tabaco e álcool) e uso em pediatria e geriatria também são observados. Os pacientes são randomizados em grupos de tratamento distintos, e na maioria das vezes em estudos “cegos”, em que o paciente não sabe se está recebendo placebo, o medicamento testado ou o medicamento de comparação; “duplo cegos”, no qual o médico e o paciente desconhecem o grupo randomizado pela equipe de pesquisa clínica, ou “triplo cegos”, em que somente o patrocinador do estudo é capaz de identificar os sujeitos de cada braço terapêutico.

Alguns estudos são planejados para expandirem-se, rapidamente, de uma fase para outra. Como exemplo, um estudo de fase I e II, recentemente aberto pelo *National Cancer Institute* dos EUA (NCI) está recrutando homens e mulheres com câncer de mama metastático e portadores de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* para receberem a droga AZD2281 (um inibidor de PARP1), em combinação com carboplatina. Além da tolerância e da resposta terapêutica, o estudo irá avaliar o efeito de polimorfismos de *PARP* e de *XRCC1* na atividade e toxicidade desse regime terapêutico. Amostras de tecido e de sangue estão sendo coletadas e armazenadas em bancos de tumores e de DNA para estudos genômicos e proteômicos futuros.

Outro exemplo é o estudo NCT00001693 de fase I e II, também do NCI e já concluído, que avaliou a eficácia e a segurança de doses múltiplas de um inibidor seletivo de COX2 em indivíduos portadores da síndrome de câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC). Esse estudo de quimioprevenção multicêntrico e controlado com placebo incluiu 81 sujeitos de 1998 até 2002 e teve como objetivo final avaliar o impacto do medicamento na redução de pólipos colônicos ao final de 12 meses de tratamento. Apesar dos resultados favoráveis obtidos nesse estudo e em outros de fase III, os inibidores de COX2 mostraram-se, posteriormente, inseguros para uso clínico pela agência regulatória de medicamentos dos EUA (*Food and Drug Administration* - FDA) e foram retirados do mercado.

Devido à menor frequência dos tumores hereditários em comparação com os tumores esporádicos, é comum o relato de tratamentos de casos isolados e experiências pessoais na literatura. Esses relatos devem ser observados com cautela, mas muitas vezes podem fundamentar as bases para ensaios clínicos racionais. Como exemplo, relatos isolados da regressão de angiomas de retina de pacientes com a síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) com o uso de sirolimus, um inibidor da via *mTOR*, e com drogas antiangiogênicas como o bevacizumab e Sunitinib fundamentaram estudos de fase I e II com o uso dessas drogas em ensaios clínicos em VHL (HENRIQUEZ *et al.*, 2008).

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Os estudos que visam intervir no curso natural da doença, seja nas suas causas, evitando o câncer (prevenção primária), ou no diagnóstico precoce, favorecendo o prognóstico (prevenção secundária), são modalidades de pesquisa clínica plenamente aplicáveis a todas as síndromes de câncer hereditárias. Com a personalização da medicina e com a individualização dos tratamentos, novas opções mais eficazes de prevenção em oncogenética surgiram, algumas delas envolvendo mutilação e gerando impactos psicológicos e sociais. Embora a escolha do método de prevenção deva considerar sua eficácia preventiva e riscos inerentes ao método, a decisão final deve estar baseada nos riscos individuais, na percepção do risco pelo paciente e deve ser resultado da extensa discussão pelo paciente e pela equipe médica que o assiste.

Como exemplo de intervenção primária, a mastectomia profilática modificada bilateral ou adenectomia bilateral redutora de risco como preferem os mastologistas, é uma opção para mulheres portadoras de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Sua eficácia como método interventivo é inegável, porém existem vários trabalhos demonstrando as

motivações e o impacto psicológico causados pela intervenção (BRANDBERG *et al.*, 2008; EVANS *et al.*, 2008; SCHWARTZ *et al.*, 2009). Pela dificuldade de reunirem-se milhares de sujeitos em estudos clínicos de fase III, os consensos de especialistas frequentemente são necessários para definir recomendações para as síndromes de câncer hereditário.

Métodos de imagem inovadores vêm sendo testados para o diagnóstico precoce de tumores malignos em indivíduos com alto risco. A ressonância magnética como método para o rastreamento de câncer de mama em mulheres portadoras da síndrome de câncer de mama e ovário hereditários mostrou-se eficaz na detecção de lesões suspeitas da mama, motivado principalmente pela evidência de hiperdensidade mamária em portadoras de mutação (MURPHY *et al.*, 2008). Recentemente, o PET-TC foi sugerido como método para rastreamento de indivíduos portadores da síndrome de Li-Fraumeni com mutação germinativa no gene *TP53* (MASCIARI *et al.*, 2008)

O BANCO DE TUMORES HEREDITÁRIOS E DE DNA

A necessidade de organizar materiais biológicos, como sangue e tecidos tumorais, coletados para fins diagnósticos e de pesquisa gerou a demanda por repositórios especializados para o armazenamento das amostras. A necessidade de obterem-se amostras de tumores humanos de excelente qualidade para pesquisa genômica, agregadas a informações epidemiológicas, patológicas e clínicas fez surgir em todo o mundo uma estrutura ainda mais complexa chamada de Biobanco ou Centro de Recursos Biológicos. O biobanco é formado pelo biorrepositório associado aos serviços de processamento de amostras e aos bancos de dados. Embora vários tipos de biobancos existam, sua estrutura é determinada pelos fins a que foram propostos. Biobancos epidemiológicos ou populacionais visam o armazenamento principalmente de sangue, plasma, urina ou de DNA (extraído do sangue ou da saliva) de populações específicas, expostas ou não a um determinado fator de risco. Os bancos de tumores por outro lado visam formar coleções de tumores e de tecidos normais (inclusive sangue) do mesmo indivíduo para estudos genômicos e proteômicos.

Em todos eles, alguns princípios básicos como garantir a qualidade biológica da amostra, bem como das anotações clínicas e epidemiológicas e obter a autorização para a coleta, armazenamento e uso dos tecidos e das anotações clínicas, através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) são fundamentais. O Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT) dará suporte aos centros de Genética participantes da Rede de Câncer Familiar.

CONCLUSÕES

Enormes avanços vêm sendo alcançados com estudos clínicos em oncogenética. Medidas preventivas individualizadas baseadas no risco de desenvolver câncer, bem como tratamentos personalizados baseados nas vias genéticas específicas são perspectivas que devem ser definidas em breve. No entanto, estudos de economia da saúde ainda

são escassos em oncogenética. Avaliações de custo-efetividade são necessárias para demonstrar a relação entre a eficácia, os custos e os benefícios oriundos do método testado. Nesse contexto, a Rede de Câncer Familiar, com o apoio do Instituto Nacional de Câncer, está construindo uma base sólida para que estudos clínicos em oncogenética, considerando as características peculiares da nossa população, possam ser iniciados no Brasil.

REFERÊNCIAS

BRANDBERG, Y.; SANDELIN, K.; ERIKSON, S.; JURELL, G.; LILJEGREN, A.; LINDBLOM, A.; LINDÉN, A.; VON WACHENFELDT, A.; WICKMAN, M.; ARVER, B. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 26, p3943-3949, 2008.

EVANS, G.; BAILDAM, A.; BRAIN, A.; ANDERSON, E.; SHENTON, A.; VASEN, H.F.; ECCLES, D.; LUCASSEN, A.M.; PICHERT, G.; HAMED, H.; MØLLER, P.; MAHLE, L.; MORRISON, P.; STOPPAT-LYONNET, D.; GREGORY, H.; SMYTH, E.; NIEDERACHER, D.; NESTLE-KRÄMLING, C.; CAMPBELL, J.; LALLOO, F.; HOWELL, A. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European Centres. **Journal of Medical Genetics**, vol. 46, p254-258, 2009.

GUIMARÃES D. e FERREIRA C.G. Direções da pesquisa translacional em Oncologia. *In: Oncologia Molecular*, Capítulo 31, 1ª edição. FERREIRA, C.G. e CASALI DA ROCHA, J.C. (editores). São Paulo: Atheneu (2005).

HENRIQUEZ, F.; GALLEGO, R.; OLIVA, E.; SILVA, D.; VEGA, N. Conversion to rapamycin in a renal transplant patient with von Hippel-Lindau disease: encouraging results-a case report. **Transplantation Proceedings**, vol. 40, p3115-3116, 2008.

MASCIARI, S.; VAN DEN ABEELE, A.D.; DILLER, L.R.; RASTARHUYEVA, I.; YAP, J.; SCHNEIDER, K.; DIGIANNI, L.; LI, F.P.; FRAUMENI, J.F.Jr.; SYNGAL, S.; GARBER, J.E. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. **Journal of the American Medical Association**, vol. 299, p1315-1319, 2008.

MURPHY, C.D.; LEE, J.M.; DROHAN, B.; EUHUS, D.M.; KOPANS, D.B.; GADD, M.A.; RAFFERTY, E.A.; SPECHT, M.C.; SMITH, B.L.; HUGHES, K.S. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. **Cancer**, vol. 113, p:3116-3120, 2008.

SCHWARTZ, G.F.; HUGHES, K.S.; LYNCH, H.T.; FABIAN, C.J.; FENTIMAN, I.S.; ROBSON, M.E.; DOMCHEK, S.M.; HARTMANN, L.C.; HOLLAND, R.; WINCHESTER, D.J.; CONSENSUS CONFERENCE COMMITTEE, ANDERSON, B.O.; ARUN, B.K.; BARTELINK, H.; BERNARD, P.; BONANNI, B.; CADY, B.; CLOUGH, K.B.; FEIG, S.A.; HEYWANG-KÖBRUNNER, S.H.; HOWELL, A.; ISAACS, C.; KOPANS, D.B.; MANSEL, R.E.; MASOOD, S.; PALAZZO, J.P.; PRESSMAN, P.I.; SOLIN, L.J.; UNTCH, M. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast cancer risk, Genetics, & risk management (April, 2007). **Breast Journal**, vol. 15, p4-16, 2009.

OOSTERHUIS, J.W.; COEBERGH, J.W.; VAN VEEN, E.B. Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients. **Nature Reviews on Cancer**, vol. 3, p73-77, 2003.

5 – SUB-REDE DE EPIDEMIOLOGIA

Liz Maria de Almeida, Victor Araújo Machado e Ana Lúcia Mendonça

Divisão de Epidemiologia da Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer

A EPIDEMIOLOGIA NA REDE DE CÂNCER FAMILIAL

A Rede de Câncer Familiar tem como objetivo principal implementar uma rede de serviços de atenção à saúde de abrangência nacional em câncer familiar, oferecer aconselhamento genético e análise molecular dos genes relacionados às principais síndromes hereditárias de predisposição ao câncer e construir uma base de dados para pesquisas sobre os diversos tipos de câncer familiar.

Neste contexto, a Sub-rede de Epidemiologia, que integra este projeto, vem trabalhando na construção de instrumentos padronizados que permitam armazenar informações para a realização de estudos epidemiológicos sobre o câncer familiar, do ponto de vista de sua etiologia multifatorial, com o objetivo de compreender melhor as interações genéticas e ambientais que levam ao surgimento do câncer.

Para isso é fundamental a criação de uma plataforma que receba e armazene informações de bancos de dados epidemiológicos, clínicos e de marcadores biológicos, obtidas através de métodos padronizados e armazenadas em um banco de dados de fácil acesso a todos os centros participantes do projeto.

A INTERAÇÃO ENTRE O GENE E O AMBIENTE

Cada sítio primário de câncer apresenta um perfil de alterações genéticas característico e a descrição destas mutações tem sido feita de forma cada vez mais precisa. Assim como o Projeto Genoma Humano, terminado em abril de 2003, ajudou na descoberta de mais de 1.800 genes ligados a doenças humanas entre os 20 mil a 25 mil genes existentes no nosso genoma (STEIN, 2004), mais dois consórcios internacionais poderão contribuir para descrever melhor a relação entre as alterações genéticas e as doenças.

Em outubro de 2005, foi concluída a primeira fase do *HapMap*, que é um catálogo de padrões de variação genética, ou haplótipos, da população mundial (MORTON, 2008). Os dados do *HapMap* têm acelerado a pesquisa por genes envolvidos em doenças humanas comuns e já produziu resultados importantes na descoberta de fatores genéticos envolvidos em condições que vão desde a cegueira relacionada ao envelhecimento até à obesidade.

Um terceiro projeto, o Atlas do Genoma do Câncer, espera identificar todas as anormalidades genéticas encontradas nos 50 principais tipos de câncer (HENG, 2007).

No entanto, assim como todas as demais doenças, o câncer é uma doença de causalidade multifatorial. Ao mesmo tempo em que é considerada uma doença genética complexa, não se pode explicar suas causas sem estudar as interações com o ambiente.

O estudo dessas interações, por sua vez, é bastante complexo. As mutações encontradas na maioria dos tumores sólidos não obedecem a um padrão simples. Raramente é identificada uma única mutação. Muitas vezes, são descritas dezenas de alterações genéticas que podem ocorrer no desenvolvimento de um tumor particular. Essa complexidade aumenta se considerarmos que biópsias de um mesmo tumor, feitas em locais diferentes, podem mostrar perfis genéticos diferentes.

O câncer hereditário torna-se, então, um importante aliado na investigação da interação entre o gene e o ambiente. Fatores hereditários bem definidos de desenvolvimento de câncer têm sido identificados nos estudos de famílias com história de câncer. Algumas mutações germinativas podem, inclusive, levar a um risco significativamente maior de desenvolvimento de determinado tumor até o final da vida. Estes genes são raros na população, mas oferecem um importante modelo de estudo da carcinogênese (LI, 1999). O Quadro 5.1 mostra alguns genes envolvidos com síndromes de câncer hereditário.

Quadro 5.1 - Principais síndromes de câncer hereditário e seus genes associados

Gene	Localização	Função	Síndromes e Neoplasias
<i>BRCA1</i>	17q	Supressor tumoral/ Reparo de DNA	Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC)
<i>BRCA2</i>	13q	Supressor tumoral/ Reparo de DNA	Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC)
<i>hMSH2</i>	2p16	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
<i>hMLH1</i>	3p21	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
<i>hPMS1</i>	2q31-33	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
<i>hPMS2</i>	7p22	Reparo de DNA	Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC)
<i>APC</i>	5q22	Supressor tumoral	Polipose adenomatosa familiar (PAF)
<i>TP53</i>	17p13	Supressor tumoral	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>PTEN</i>	10q22-23	Supressor tumoral	Síndrome de Cowden e Bannayan-Riley-Ruvalcaba
<i>MENIN</i>	11q	Supressor tumoral	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1
<i>RET</i>	10q	Oncogene	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou 2B
<i>NF1</i>	17q11	Supressor tumoral	Neurofibromatose-1
<i>NF2</i>	22q	Supressor tumoral	Neurofibromatose-2
<i>VHL</i>	3p25-26	Supressor tumoral	Doença de Von Hippel-Lindau
<i>RB1</i>	13q14	Supressor tumoral	Retinoblastoma hereditário
<i>CDKN2</i>	9p21	Supressor tumoral	Melanoma familiar
<i>CDK4</i>	12q13	Oncogene	Melanoma familiar
<i>WT1</i>	11p	Supressor tumoral	Tumor de Wilms hereditário

O câncer é, por definição, uma doença genética. Entretanto, os avanços do conhecimento vêm demonstrando um peso maior do ambiente na expressão das doenças neoplásicas e um papel mais limitado da suscetibilidade genética do que se supunha

inicialmente (RISCH, 2001). A Epidemiologia Genética é um ramo da epidemiologia que busca estudar as relações causais entre fatores genéticos e determinadas doenças, sem ignorar a existência de uma interação ambiental que permeia a expressão do fenótipo. O desenvolvimento desse campo se deu através de estudos de migração, agregação familiar e segregação, mas acelerou-se nas últimas décadas com o próprio desenvolvimento do arsenal metodológico da genética, abrindo novas perspectivas para esses estudos. É nesse cenário que a Sub-rede de Epidemiologia da Rede de Câncer Familiar se propõe a trabalhar.

A construção de bancos de dados padronizados, que possam ser interligados entre si de forma a permitir estudos que visam estimar as associações entre variáveis de exposição (quer de origem genética, quer de origem ambiental) e os desfechos (expressão fenotípica das doenças), foi uma das primeiras etapas da Rede Nacional de Câncer Familiar. Os resultados das análises destes dados podem apontar para um conjunto de medidas combinadas, quer de caráter preventivo, quer de caráter terapêutico, que podem abrir novas perspectivas para os pacientes com câncer familiar e seus familiares.

A CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA A REDE NACIONAL DE CÂNCER FAMILIAL

Uma das primeiras tarefas da Sub-rede de Epidemiologia foi definir um conjunto de variáveis que comporiam o banco de dados epidemiológicos e que poderiam ser úteis para os estudos de câncer familiar selecionados pela rede. Foi o caso, por exemplo, do conjunto de variáveis relacionadas à história familiar de câncer e a construção do heredograma. O passo seguinte foi selecionar as variáveis epidemiológicas específicas para cada síndrome, com base nas evidências acumuladas na literatura.

Para iniciar esse trabalho, foi escolhida a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC), tendo em vista a sua importância entre os tipos de câncer hereditários e a experiência acumulada pelos pesquisadores da rede.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À HBOC

Além dos fatores de risco conhecidos como as mutações no *BRCA1* e *BRCA2*, idade precoce e história de outros casos de câncer na família, a pesquisa sobre fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em indivíduos com predisposição genética hereditária envolve variáveis comprovadamente associadas ao câncer de mama, condições provavelmente associadas e ainda condições cujas evidências científicas ainda são escassas.

Assim, além da história familiar, a história hormonal é o principal fator estudado nesse grupo. Também são avaliados outros fatores de risco como crescimento e desenvolvimento, índice de massa corporal (peso e altura referidos), atividade física, uso de álcool e tabagismo. Vale ressaltar que outros fatores de risco como, por exemplo, a dieta rica em gorduras ao

longo da vida, não foram adicionados nesse primeiro questionário por exigirem a aplicação de instrumentos muito extensos. O que não inviabiliza a sua inserção no futuro.

Com base na escolha dessas variáveis, foram construídos mais dois instrumentos específicos: “história hormonal” e “fatores de risco” que, juntamente com o instrumento sobre a história familiar de câncer, são apresentados em anexo, ainda no formato de questionário em papel. Posteriormente, eles poderão ser desmembrados e comporão as “abas” do questionário eletrônico. Para cada síndrome de câncer hereditário, será possível “habilitar” ou “desabilitar” as abas especificamente relacionadas ao tipo de câncer.

Todos os instrumentos que forem desenvolvidos para a rede serão pré-testados para avaliação cognitiva e conhecimento das frequências de não respostas, ou seja, perguntas para as quais a maioria dos entrevistados não consegue fornecer informações. Após o pré-teste, se necessário, os instrumentos serão revisados e a versão final será disponibilizada em formato eletrônico. A principal vantagem do desenvolvimento dessa plataforma é a possibilidade de acesso, pelos pesquisadores da Rede de Câncer Familiar, a um conjunto de informações oriundas não apenas do banco de dados epidemiológicos (exceto variáveis de identificação, de forma a garantir o sigilo sobre a fonte das informações), mas também o acesso ao conjunto de informações das outras sub-redes.

Da mesma maneira, serão desenvolvidos instrumentos adequados para cada síndrome hereditária pesquisada pela Rede Nacional de Câncer Familiar.

O preenchimento destes instrumentos deverá ser feito após um treinamento padronizado dos coletores das informações e os dados serão armazenados em um banco de dados central ou em bancos de dados locais, que farão, após a coleta, a transferência dessas informações para o banco central.

O banco de dados central poderá, no futuro, ser conectado a outros bancos de dados pré-existentes, ampliando o número de variáveis disponíveis para análise. Como é o caso, por exemplo, do Sistema de Registro Hospitalar de Câncer e do Banco Nacional de Tumores e DNA.

O objetivo é criar um registro nacional de câncer hereditário dentro do sistema público de saúde, contendo informações clínicas, epidemiológicas e a história familiar não apenas de indivíduos com diagnóstico de câncer hereditário, mas incluir também, no futuro, informações sobre os seus familiares.

Esses instrumentos servirão de base para discussão entre os membros da Rede e poderão sofrer alterações e receber acréscimos ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

HENG, H.H. Cancer genome sequencing: the challenges ahead. **Bioessays**, vol. 29, p.783-794, 2007.

LI, F.P. Cancer control in susceptible groups. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 17, p.719, 1999.

MORTON, N.E. Into the post-HapMap era. **Advanced Genetics**, vol. 60, p.727-742, 2008.

RISCH, N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, vol. 10, p.733-741, 2001.

STEIN, L.D. Human genome: End of the beginning. **Nature**, vol. 431, p.915, 2004.

PARTE II

6 - SÍNDROME DE LYNCH

Benedito Mauro Rossi

Hospital A.C. Camargo, São Paulo

As síndromes familiares típicas são responsáveis por cerca de 6% dos casos de câncer colorretal (CCR) (FEARNHEAD *et al.*, 2002). As principais síndromes hereditárias de predisposição relacionadas ao CCR são: a Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), responsável por menos de 1% dos casos, e o Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC) ou Síndrome de Lynch (SL; MIM#120435), responsável por cerca de 5% dos casos (LYNCH *et al.*, 2005). O termo câncer colorretal hereditário sem polipose, ou HNPCC, tem sido menos utilizado para designar a síndrome (JASS, 2006). Como a predisposição ocorre para tumores de diferentes sítios primários, e não somente para CCR, a denominação SL é menos restritiva (BOLAND, 2005; VASEN e BOLAND, 2005). Os critérios diagnósticos para a SL são controversos, devido à variações fenotípicas (WANG *et al.*, 2007). O diagnóstico clínico tem como base os antecedentes familiares de câncer, de acordo com os critérios de Amsterdã, e a suspeita clínica, de acordo com os critérios de Bethesda (VASEN, 2005). Em 1991, o Grupo Colaborativo Internacional em HNPCC (ICG/HNPCC) publicou os Critérios de Amsterdã (Quadro 6.1), com a intenção de promover uma padronização internacional no diagnóstico clínico da SL (VASEN *et al.*, 1991).

Quadro 6.1 - Critérios de Amsterdã para o diagnóstico clínico da SL

• Pelo menos três membros de uma mesma família com CCR
• Um dos membros ser parente em 1º grau dos outros dois
• Pelo menos duas gerações acometidas
• Pelo menos um dos membros com CCR e idade inferior a 50 anos
• Exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF)

Os critérios de Amsterdã tiveram aceitação internacional e são de extrema valia para a padronização do diagnóstico clínico, porém, foram criticados por serem muito restritivos e não considerarem os tumores extracolônicos. Por isso, foram propostas algumas recomendações, conhecidas como critérios de Bethesda (Quadro 6.2), mais sensíveis e menos restritivas que os critérios de Amsterdã, para identificar indivíduos candidatos a testes de rastreamento (BOLAND *et al.*, 1998).

Quadro 6.2 – Critérios de Bethesda para o rastreamento de indivíduos suspeitos de SL

• Indivíduos que preenchem os Critérios de Amsterdã
• Indivíduos com dois tumores relacionados à SL, incluindo CCR sincrônico ou metacrônico, ou tumores extracolônicos
• Indivíduos com CCR, e um parente em 1º grau com CCR, e/ou tumor extracolônico relacionado à síndrome, e/ou adenoma colorretal, um dos tumores diagnosticados antes dos 45 anos, e o adenoma diagnosticado antes dos 40 anos
• Indivíduos com CCR, ou câncer endometrial, diagnosticado antes de 45 anos
• Indivíduos com câncer no cólon direito, com padrão histológico indiferenciado (sólido/cribriforme), antes dos 45 anos
• Indivíduos com CCR, com células em anel de sinete, diagnosticado antes dos 45 anos
• Indivíduos com adenomas, diagnosticados antes dos 40 anos

Em 1999, o mesmo grupo modificou os critérios de Amsterdã, chamados então de Amsterdã II, que passaram a incluir alguns tumores extracolônicos, com o objetivo de torná-los menos restritivos (Quadro 6.3) (VASEN *et al.*, 1999).

Quadro 6.3 - Critérios de Amsterdã II para o diagnóstico clínico de SL

<ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos três membros de uma mesma família com CCR, ou adenocarcinoma de endométrio, ou carcinoma de células transicionais de vias excretoras renais, (pelve renal ou ureter), ou adenocarcinoma de intestino delgado
<ul style="list-style-type: none"> • Um dos membros ser parente em 1º grau dos outros dois
<ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos duas gerações acometidas
<ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos um dos membros com CCR e idade menor que 50 anos
<ul style="list-style-type: none"> • Exclusão de polipose adenomatosa familiar (PAF)

Apesar das modificações nos critérios de Amsterdã, ainda havia dificuldade no diagnóstico clínico em famílias pequenas. Em 2004, os critérios de Bethesda foram revisados, aumentando ainda mais sua sensibilidade (Quadro 6.4) (UMAR *et al.*, 2004).

Quadro 6.4 - Critérios de Bethesda revisados, visando à identificação de indivíduos candidatos aos testes de rastreamento para a SL

<ul style="list-style-type: none"> • CCR diagnosticado em paciente com menos de 50 anos
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de CCR sincrônico ou metacrônico, ou outro tumor extracolônico, associado à síndrome, independentemente da idade
<ul style="list-style-type: none"> • CCR com histologia sugerindo MSI*, diagnosticado em paciente com menos de 60 anos
<ul style="list-style-type: none"> • CCR diagnosticado em um ou mais parentes em 1º grau, com tumor relacionado à síndrome, com um dos tumores tendo sido diagnosticado antes dos 50 anos
<ul style="list-style-type: none"> • CCR diagnosticado em um ou mais parentes de 1º ou 2º graus, com tumores relacionados à síndrome, independentemente da idade

*Presença de linfócitos infiltrando o tumor, reação linfocítica Crohn-like, diferenciação mucinosa ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular.

Na década de 1980, diferentes sítios primários foram descritos em famílias com suposto diagnóstico de SL: endométrio, ovário, sistema nervoso central (SNC), trato hepato-biliar, intestino delgado, trato urológico, mama (LYNCH *et al.*, 1988), estômago (CRISTOFARO *et al.*, 1987), pâncreas (LYNCH *et al.*, 1985), e sistema linfático e hematopoiético (LOVE, 1985). Diversas publicações sobre o assunto foram feitas, nas quais os cânceres mais comuns descritos como associados à SL eram: endométrio, estômago e trato urinário (BENATTI *et al.*, 1993; FITZGIBBONS *et al.*, 1987; MECKLIN *et al.*, 1986; MECKLIN e JARVINEN, 1986; 1991; PONZ DE LEON *et al.*, 1989; VASEN *et al.*, 1990).

A SL é uma doença de herança autossômica dominante, com penetrância da ordem de 80% (LYNCH e SMYRK, 1996) e os pacientes não apresentam os múltiplos pólipos adenomatosos vistos na FAP, o que dificulta a identificação clínica dos portadores da doença. Quando comparamos CCR na SL com CCR esporádico, notamos predileção para: acometimento do cólon direito (68% vs. 49%); maior incidência de CCR sincrônico (7% vs.

1%); maior incidência de CCR metacrônico em 10 anos (29% vs. 5%); e manifestação mais precoce da doença, geralmente, entre 40 e 45 anos de idade (FITZGIBBONS *et al.*, 1987). O aparecimento de tumores extracolônicos em outros membros da mesma família também pode indicar a presença da doença. Alguns estudos demonstram que, na SL, a evolução do adenoma para o adenocarcinoma ocorre mais rapidamente em relação às lesões esporádicas (JARVINEN *et al.*, 1995; JASS *et al.*, 1994; MENKO, 1993). Os portadores da SL possuem risco aumentado de desenvolver CCR (60% a 70%, aos 70 anos), carcinoma endometrial (30% a 40%, aos 70 anos) e, com menores riscos, carcinomas de intestino delgado, de células transicionais do trato urinário, câncer de ovário, câncer de estômago, tumores cerebrais (Síndrome de Turcot), e tumores de glândulas sebáceas (Síndrome de Muir-Torre) (HENDRIKS *et al.*, 2006). O risco cumulativo de ocorrência de diferentes tumores relacionados à SL é apresentado em alguns estudos: 78% para CRC; 40% a 60% para endométrio; 19% para gástrico; 17,5% para trato biliar; 10% para trato urinário; e, 10% a 12% para ovário. O risco de qualquer tumor metacrônico pode chegar a 90% após o tratamento do CCR, e 75% após o tratamento de câncer de endométrio (AARNIO *et al.*, 1995; 1999; DUNLOP *et al.*, 1997).

Os genes *MSH2* e *MLH1* respondem, aproximadamente, por 85% a 90% das mutações conhecidas, associadas à SL (GOECKE *et al.*, 2006; PELTOMAKI, 2005). Os genes *PMS1*, *PMS2* e *MSH6* são responsáveis pelo restante das alterações (DRUMMOND *et al.*, 1995; PALOMBO *et al.*, 1995). Cerca de 90% dos indivíduos portadores de CCR e SL apresentam instabilidade de microssatélites (MSI) no tecido tumoral (DE LA CHAPELLE, 2005). A classificação de MSI é feita de acordo com a frequência de alterações de marcadores selecionados (Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos): estáveis - nenhum marcador alterado (MSS); alta instabilidade - mais de 30% alterados (MSI-H); baixa instabilidade - menos de 30% alterados (MSI-L) (BOLAND *et al.*, 1998). A maioria das mutações nos genes de reparo resulta em expressão imuno-histoquímica anormal de suas respectivas proteínas (BOLAND, 2005; KIRK, 2006). A pesquisa da expressão imuno-histoquímica, principalmente das proteínas *MLH1* e *MSH2*, no tecido tumoral de pacientes com suspeita clínica de SL, tem se mostrado eficaz como exame de rastreamento, da mesma forma que a pesquisa de MSI, na indicação do sequenciamento. Deve-se, primeiramente, sequenciar o gene correspondente à proteína não expressa (BAUDHUIN *et al.*, 2005; MULLER *et al.*, 2001). É importante ressaltar que a metilação de *MLH1* é um fenômeno epigenético, portanto, não germinativo, que pode causar MSI. Essas informações são fundamentais no manejo dos pacientes e suas famílias (LYNCH *et al.*, 2007).

Famílias que preenchem critérios clínicos para SL, mas não apresentam mutação nos genes de reparo, continuam sob risco (ROSSI *et al.*, 2002). Estas famílias representam um importante subgrupo para estudos moleculares, sendo necessário descartar o diagnóstico molecular de outras síndromes de predisposição ao CCR, como, por exemplo, Li-Fraumeni ou polipose familiar atenuada. Caso não se identifique uma síndrome conhecida, essas famílias têm sido classificadas como “Câncer Colorretal Familiar do Tipo X” (BOLAND, 2005; CASE *et al.*, 2008). A SL é a síndrome hereditária mais comum na espécie humana,

com incidência entre 1:2.000 e 1:660 indivíduos. É fundamental que os pacientes sob risco, assim como suas famílias, realizem programas de rastreamento e protocolos de manejo (DE LA CHAPELLE, 2005).

O tratamento e o seguimento de pacientes portadores de CCR e SL são diferentes em relação aos pacientes com CCR esporádico (MULLER *et al.*, 2001; VASEN, 2005). Para pacientes com câncer de cólon e SL, deve ser considerada, por exemplo, na escolha da conduta terapêutica, a colectomia total, com reconstrução por meio de anastomose ileorretal, independentemente da localização do tumor no cólon. Em casos de tumores retais, a proctocolectomia deve ser considerada. Tal conduta pode ser indicada em razão da alta probabilidade do indivíduo desenvolver novo tumor no cólon. Nos casos de câncer extracolônico, as cirurgias devem seguir o padrão oncológico clássico para o órgão afetado. Os familiares sob risco, portadores assintomáticos da predisposição genética, também devem ser identificados, pois podem beneficiar-se de um seguimento intensivo, com o objetivo de diagnóstico de lesões precoces (LYNCH, 2007). A indicação de tratamento na SL é mais complexa que na FAP, pois não são encontradas as centenas de pólipos adenomatosos benignos que se desenvolvem durante anos antes da transformação maligna, o que permite um melhor planejamento cirúrgico. O aparecimento de CCR em pacientes portadores de SL pode advir de pólipos adenomatosos isolados ou de carcinomas *de novo*, isto é, sem a presença de pólipo que anteceda à transformação para carcinoma (ROSSI e PINHO, 1999).

Na orientação de membros assintomáticos de famílias de SL são considerados três grupos: 1) aqueles sabidamente portadores da predisposição genética; 2) aqueles sabidamente não portadores da predisposição genética; e 3) aqueles sem informações com relação ao teste. No grupo de indivíduos sabidamente portadores da predisposição genética e sem diagnóstico de CCR, há controvérsia sobre a realização de uma colectomia total profilática, com anastomose ileorretal. Conforme foi visto, a penetrância do gene é próxima de 80% e, portanto, 20% dos pacientes seriam operados desnecessariamente. Além disso, há questões referentes à morbimortalidade do tratamento cirúrgico e à chance de aparecimento de tumores em outros órgãos-alvo, ou no reto remanescente (RODRIGUEZ-BIGAS *et al.*, 1997). A conduta mais aceita é o seguimento rigoroso com colonoscopias realizadas com intervalos de um ano, a partir de 25 anos de idade. A histerectomia profilática, com ooforectomia, é uma opção para mulheres com prole constituída, de acordo com recente evidência de eficácia (CASE *et al.*, 2008).

É importante lembrar que, para realizar o teste genético de predisposição em indivíduos de uma família portadora de SL, é necessário que a mutação tenha sido detectada em um membro da família que tenha desenvolvido CCR (probando). Endoscopia digestiva alta, exames de urina tipo I e citologia urinária, dosagem de CA125 e ultrassonografia abdominal devem ser considerados no rastreamento de lesões extracolônicas. Nas mulheres, deve ser considerada, também, a ultrassonografia transvaginal para estudo do endométrio (LYNCH e SMYRK, 1996; ROSSI *et al.*, 1998). Nos indivíduos sabidamente não portadores de predisposição herdada, não há controvérsia, pois, nesse grupo, o risco de

desenvolver CCR é igual ao da população em geral. O grupo de pacientes sem o resultado do teste deve ser considerado sob risco.

Estabelecer uma rotina de atendimento de pacientes portadores de CCR com predisposição hereditária, juntamente com suas famílias, é fundamental. Esse atendimento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, com as informações organizadas em um registro de famílias (banco de dados), e deve incluir aconselhamento de risco, com indicação de testes genéticos de predisposição, rastreamento, tratamento e seguimento (ROSSI *et al.*, 1997).

REFERÊNCIAS

AARNIO, M.; MECKLIN, J.P.; AALTONEN, L.A.; NYSTROM-LAHTI, M.; JARVINEN, H.J. Life-time risk of different cancers in Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. **International Journal of Cancer**, vol. 64, p.430-433, 1995.

_____; SANKILA, R.; PUKKALA, E.; SALOVAARA, R.; AALTONEN, L.A.; DE LA CHAPELLE, A.; PELTOMAKI, P.; MECKLIN, J.P.; JARVINEN, H.J. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. **International Journal of Cancer**, vol. 81, p.214-218, 1999.

BAUDHUIN, L.M.; BURGART, L.J.; LEONTOVICH, O.; THIBODEAU, S.N. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. **Familial Cancer**, vol. 4, p.255-265, 2005.

BENATTI, P.; SASSATELLI, R.; RONCUCCI, L.; PEDRONI, M.; FANTE, R.; DI GREGORIO, C.; LOSI, L.; GELMINI, R.; PONZ DE LEON, M. Tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and in families with "Suspected HNPCC". A population-based study in northern Italy. Colorectal cancer study group. **International Journal of Cancer**, vol. 54, p.371-377, 1993.

BOLAND, C.R. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. **Familial Cancer**, vol. 4, p.211-218, 2005.

_____; THIBODEAU, S.N.; HAMILTON, S.R.; SIDRANSKY, D.; ESHLEMAN, J.R.; BURT, R.W.; MELTZER, S.J.; RODRIGUEZ-BIGAS, M.A.; FODDE, R.; RANZANI, G.N.; SRIVASTAVA, S. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. **Cancer Research**, vol. 58, p.5248-5257, 1998.

CASE, A.S.; ZIGHELBOIM, I.; MUTCH, D.G.; BABB, S.A.; SCHMIDT, A.P.; WHELAN, A.J.; THIBODEAU, S.N.; GOODFELLOW, P.J. Clustering of Lynch syndrome malignancies with no evidence for a role of DNA mismatch repair. **Gynecologic Oncology**, vol. 108, p.438-444, 2008.

CRISTOFARO, G.; LYNCH, H.T.; CARUSO, M.L.; ATTOLINI, A.; DIMATTEO, G.; GIORGIO, P.; SENATORE, S.; ARGENTIERI, A.; SBANO, E.; GUANTI, G.; FUSARO, R.; GIORGIO, I. New phenotypic aspects in a family with Lynch syndrome-II. **Cancer**, vol. 60, p.51-58, 1987.

DE LA CHAPELLE, A. The incidence of Lynch syndrome. **Familial Cancer**, vol. 4, p.233-237, 2005.

DRUMMOND, J.T.; LI, G.M.; LONGLEY, M.J.; MODRICH, P. Isolation of an HMSH2-p160 heterodimer that restores DNA mismatch repair to tumor cells. **Science**, vol. 268, p.1909-1912, 1995.

DUNLOP, M.G.; FARRINGTON, S.M.; CAROTHERS, A.D.; WYLLIE, A.H.; SHARP, L.; BURN, J.; LIU, B.; KINZLER, K.W.; VOGELSTEIN, B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. **Human Molecular Genetics**, vol. 6, p. 105-110, 1997.

FEARNHEAD, N.S.; WILDING, J.L.; BODMER, W.F. Genetics of colorectal cancer: Hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. **British Medical Bulletin**, vol. 64, p.27-43, 2002.

FITZGIBBONS, R.J.Jr.; LYNCH, H.T.; STANISLAV, G.V.; WATSON P.A.; LANSPA, S.J.; MARCUS, J.N.; SMYRK, T.; KRIEGLER, M.D.; LYNCH, J.F. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). **Annals of Surgery**, vol. 206, p.289-295, 1987.

GOECKE, T.; SCHULMANN, K.; ENGEL, C.; HOLINSKI-FEDER, E.; PAGENSTECHER, C.; SCHACKERT, H.K.; KLOOR, M.; KUNSTMANN, E.; VOGELSANG, H.; KELLER, G.; DIETMAIER, W.; MANGOLD, E.; FRIEDRICH, N.; PROPPING, P.; KRUGER, S.; GEBERT, J.; SCHMIEGEL, W.; RUESCHOFF, J.; LOEFFLER, M.; MOESLEIN, G. Genotype-phenotype comparison of German *MLH1* and *MSH2* mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: A report by the German HNPCC consortium. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 24, p.4285-4292, 2006.

HENDRIKS, Y.M.; DE JONG, A.E.; MORREAU, H.; TOPS, C.M.; VASEN, H.F.; WIJNEN, J.T.; BREUNING, M.H.; BROCKER-VRIENDS, A.H. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): A guide for clinicians. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, vol. 56, p.213-225, 2006.

JARVINEN, H.J.; MECKLIN, J.P.; SISTONEN, P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Gastroenterology**, vol. 108, p.1405-1411, 1995.

JASS, J.R. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: The rise and fall of a confusing term. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 12, p.4943-4950, 2006.

_____; STEWART, S.M.; STEWART, J.; LANE, M.R. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutations. **Mutation Research**, vol. 310, p.125-133, 1994.

KIRK, J.A. How can we best detect hereditary non-polyposis colorectal cancer? **The Medical Journal of Australia**, vol. 184, p.206-207, 2006.

LOVE, R.R. Small bowel cancers, B-cell lymphatic leukemia, and six primary cancers with metastases and prolonged survival in the cancer family syndrome of Lynch. **Cancer**, vol. 55, p.499-502, 1985.

LYNCH, H.T.; ENS, J.; LYNCH, J.F.; WATSON, P. Tumor variation in three extended Lynch syndrome II kindreds. **American Journal of Gastroenterology**, vol. 83, p.741-747, 1988.

_____; LYNCH, J.F. e LYNCH, P.M. Toward a consensus in molecular diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 99, p.261-263, 2007.

_____; SHAW, T.G.; LYNCH, J.F.; GRADY, W.M. Histórico do câncer colorretal hereditário sem polipose. *In: Câncer de cólon, reto e ânus*. ROSSI, B.M.; NAKAGAWA, W.T.; FERREIRA, F.O.; AGUIAR Jr, S.; LOPES, A. (editores). São Paulo: Lemar/Tecmedd, 2005.

_____ e SMYRK, T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. **Cancer**, vol. 78, p.1149-1167, 1996.

_____; VOORHEES, G.J.; LANSPA, S.J.; MCGREEVY, P.S.; LYNCH J.F. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A family study. **British Journal of Cancer**, vol. 52, p.271-273, 1985.

LYNCH, P.M. New issues in genetic counseling of hereditary colon cancer. **Clinical Cancer Research**, vol. 13, p.6857s-6861s, 2007.

MECKLIN, J.P. e JARVINEN, H.J.; Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. **Diseases of the Colon and Rectum**, vol. 29, p.160-164, 1986.

_____; Tumor spectrum in cancer family syndrome (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer). **Cancer**, vol. 68, p.1109-1112, 1991.

_____ e PELTOKALLIO, P. Identification of cancer family syndrome. **Gastroenterology**, vol. 90, p.1099, 1986.

MENKO, F.H. Genetics of colorectal cancer for clinical practice. **Familial and hereditary colorectal cancer**. Dordrecht (Holanda): Kluwer Academic, pp. 58-112, 1993.

MULLER, W.; BURGART, L.J.; KRAUSE-PAULUS, R.; THIBODEAU, S.N.; ALMEIDA, M.; EDMONSTON, T.B.; BOLAND, C.R.; SUTTER, C.; JASS, J.R.; LINDBLOM, A.; LUBINSKI, J.; MACDERMOT, K.; SANDERS, D.S.; MORREAU, H.; MULLER, A.; OLIANI, C.; ORNTOFT, T.; PONZ DE LEON, M.; ROSTY, C.; RODRIGUES-BIGAS, M.; RUSCHOFF, J.; RUSZKIEWICZ, A.; SABOURIN, J.; SALOVAARA, R.; MOSLEIN, G. The reliability of immunohistochemistry as a prescreening method for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) - results of an international collaborative study. **Familial Cancer**, vol. 1, p.87-92, 2001.

PALOMBO, F.; GALLINARI, P.; LACCARINO, I.; LETTIERI, T.; HUGHES, M.; D'ARRIGO, A.; TRUONG, O.; HSUAN, J.J.; JIRICNY, J. GTBP, a 160-kilodalton protein essential for mismatch-binding activity in human cells. **Science**, vol. 268, p.1912-1914, 1995.

PELTOMAKI, P. Lynch syndrome genes. **Familial Cancer**, vol. 4, p.227-232, 2005.

PONZ DE LEON, M.; SASSATELLI, R.; SACCHETTI, C.; ZANGHIERI, G.; SCALMATI, A.; RONCUCCI, L. Familial aggregation of tumors in the three-year experience of a population-based colorectal cancer registry. **Cancer Research**, vol. 49, p.4344-4348, 1989.

RODRIGUES-BIGAS, M.A.; VASEN, H.F.; PEKKA-MECKLIN, J.; MYRHOJ, T.; ROZEN, P.; BERTARIO, L.; JARVINEN, H.J.; JASS, J.R.; KUNITOMO, K.; NOMIZU, T.; DRISCOLL, D.L. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International collaborative group on HNPCC. **Annals of Surgery**, vol. 225, p.202-207, 1997.

ROSSI, B.M.; CORVELLO C.M.; ANELLI, A.; EPELMAN, C.; PAEGLE, L.D.; NAKAGAWA, W.T.; BORGES, A.Y; DUARTE, A.P.M. Hereditary colorectal tumors: routine care and the multidisciplinary therapeutic approach: **South American Journal of Cancer**, vol. 1, p. 191-197, 1997.

ROSSI, B.M.; LOPES, A.; OLIVEIRA, F.F.; NAKAGAWA, W.T.; NAPOLI, F.C.C.; CASALI DA ROCHA, J.C.; SIMPSON, C.C.; SIMPSON, A.J.G. *HMLH1* and *HMSH2* gene mutation in Brazilian families with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, vol. 9, p.555-561, 2002.

ROSSI, B.M. e PINHO, M. **Genética e biologia molecular para o cirurgião**. São Paulo: Lemar, 1999.

_____; NAKAGAWA, W.T.; JOHNSON, L.F.P.; LOPES, A. Tumores colorretais hereditários. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, vol. 25, p.271-280, 1998.

UMAR, A.; BOLAND, C.R.; TERDIMAN, J.P.; SYNGAL, S.; DE LA CHAPELLE, A.; RUSCHOFF, J.; FISHEL, R.; LINDOR, N.M.; BURGART, L.J.; HAMELIN, R.; HAMILTON, S.R.; HIATT, R.A.; JASS, J.; LINDBLOM, A.; LYNCH, H.T.; PELTOMAKI, P.; RAMSEY, S.D.; RODRIGUEZ-BIGAS, M.A.; VASEN, H.F.; HAWK, E.T.; BARRET, J.C.; FREEDMAN, A.N.; SRIVASTAVA, S. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 96, p.261-268, 2004.

VASEN, H.F. Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)]. **Familial Cancer**, vol. 4, p.219-225, 2005.

_____ e BOLAND, C.R. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. **Journal of the American Medical Association**, vol. 293, p.2028-2030, 2005.

_____; MECKLIN, J.P.; KHAN, P.M.; LYNCH, H.T. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). **Diseases of the Colon and Rectum**, vol. 34, p.424-425, 1991.

_____; OFFERHAUS, G.J.; DEN HARTOG JAGER, F.C.; MENKO F.H.; NAGENGAST, F.M.; GRIFFIOEN, G.; VAN HOGEZAND, R.B.; HEINTZ, A.P. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: A study of 24 kindreds in the Netherlands. **International Journal of Cancer**, vol. 46, p.31-34, 1990.

_____; WATSON, P.; MECKLIN, J.P.; LYNCH, H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. **Gastroenterology**, vol. 116, p.1453-1456, 1999.

WANG, J.; LUO, M.H.; ZHANG, Z.X.; ZHANG, P.D.; JIANG, X.L.; MA, D.W.; SUO, R.Z.; ZHAO, L.Z.; QI, Q.H. Clinical and molecular analysis of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Chinese colorectal cancer patients. **World Journal of Gastroenterology**, vol. 13, p. 1612-1617, 2007.

7 - POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

Hector Yuri Conti Wanderley^{a,b,c}, João Carlos Prolla^c e Patricia Ashton-Prolla^{d,e}

^a*Departamento de Patologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória*

^b*Faculdade de Medicina, Centro Universitário Vila Velha*

^c*Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

^d*Serviço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

^e*Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

DEFINIÇÃO

A polipose adenomatosa familiar (PAF; MIM #175100), é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer com herança autossômica dominante causada por mutações germinativas no gene *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), alocado na região cromossômica 5q21-22, tendo como principal característica clínica o surgimento de múltiplos pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto (LINDOR *et al.*, 1998). A prevalência estimada da PAF é 1:10.000, sendo responsável por cerca de 1% de todos os casos de câncer colorretal (CCR) (BÜLOW *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A apresentação clínica da PAF pode ser muito variável, com diagnóstico em idade mais avançada em pacientes apresentando poucas dezenas de pólipos adenomatosos até o diagnóstico em pacientes jovens com milhares de pólipos adenomatosos por todo o cólon e/ou reto (LIPTON e TOMLINSON, 2006). Sendo assim, podemos classificar clinicamente a PAF, de acordo com a idade de surgimento de pólipos, o número de pólipos, a idade de surgimento de CCR e a presença de manifestações extracolônicas em:

1. PAF Clássica: presença de mais de 100 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto. Esses indivíduos desenvolvem centenas a milhares de pólipos adenomatosos entre a segunda e a terceira década de vida e a idade média ao diagnóstico de CCR em indivíduos sem tratamento é 40 anos. Manifestações extracolônicas são frequentes nesses pacientes.
2. PAF Profusa: definida como a presença de milhares de pólipos, mais de 5 mil, ou seja, uma polipose grave com surgimento de pólipos na primeira ou segunda década de vida. A idade média ao diagnóstico de CCR em indivíduos sem tratamento é 34 anos. Manifestações extracolônicas também são frequentes nesses pacientes.
3. PAF Atenuada: Esse é o grupo em que se encontram as definições mais heterogêneas, cerca de 10% dos casos de PAF podem ser classificados assim. Em geral, pode ser

definida como a presença de menos de 100 pólipos adenomatosos com surgimento numa idade mais tardia, em torno da quarta ou quinta décadas de vida. O CCR também ocorre mais tarde e estes pacientes usualmente não apresentam manifestações fora do trato digestório (ROZEN e MACRAE, 2006; VASEN *et al.*, 2008). Recentemente, critérios diagnósticos para a PAF atenuada foram propostos por dois autores, NIELSEN e KNUDSEN. Segundo os critérios propostos por NIELSEN, são necessários:

- a. Pelo menos dois indivíduos com 10-99 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto com mais de 30 anos, ou;
- b. um indivíduo com 10-99 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto com mais de 30 anos e um familiar de primeiro grau com CCR associado a poucos adenomas;
- c. e nenhum familiar com mais de 100 pólipos antes dos 30 anos.

De acordo com KNUDSEN, o critério para diagnóstico clínico da PAF atenuada é: história familiar compatível com herança autossômica dominante e presença de 3 até 99 pólipos adenomatosos em indivíduos com mais de 20 anos (VASEN *et al.*, 2008).

NEOPLASIAS COLÔNICAS ASSOCIADAS À PAF

1. Pólipos e Adenocarcinoma de Duodeno e Região Periapicular: cerca de 20%-100% dos pacientes com PAF apresentam pólipos adenomatosos em duodeno, preferencialmente segunda, terceira porção de duodeno e especialmente na região periapicular. Destes, cerca de 5% irão progredir para adenocarcinoma de duodeno, tornando-se, também, uma das principais causas de morte nos pacientes com PAF que receberam manejo adequado da polipose colônica. Portanto, a avaliação do trato digestivo superior também não deve ser ignorada na PAF (GALLAGHER *et al.*, 2006; WILL *et al.*, 2008);
2. Hiperplasia de Glândulas fúndicas, pólipos e Adenocarcinoma de Estômago: os achados benignos no estômago de pacientes com PAF são comuns, porém, somente cerca de 0,5% dos pólipos gástricos evoluem para adenocarcinoma; entretanto, deve-se considerar o tratamento de infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes com PAF e biopsiar qualquer lesão suspeita na endoscopia digestiva alta (GALLAGHER *et al.*, 2006).

OUTRAS NEOPLASIAS ASSOCIADOS À PAF

Existe o risco de aproximadamente 1,6% para o desenvolvimento de hepatoblastoma em crianças com menos de 5 anos, cerca de 2% para o desenvolvimento de adenocarcinoma de pâncreas, 2% para carcinoma papilífero de tireoide, principalmente em mulheres jovens e um risco menor do que 1% para câncer cerebral, usualmente meduloblastoma. Não existe nenhuma orientação específica sobre o rastreamento desses tumores mais raros

associados à PAF. Alguns autores orientam avaliação com ecografia abdominal e dosagem de alfafetoproteína a cada 6 meses em crianças em risco de PAF até os cinco anos de idade; outros, entretanto, não consideram que tal medida seja custo-efetiva. Em relação aos outros tumores, a decisão sobre o rastreamento deve ser baseada na história familiar e no tipo de mutação no gene *APC* (BURT e JASPERSON, em www.genereviews.org; VASEN, 2008).

MANIFESTAÇÕES EXTRACOLÔNICAS DA PAF

Os pacientes com PAF clássica ou profusa, se bem investigados, apresentarão algum tipo de manifestação extracolônica, em mais de 80%-90% dos casos (BÜLOW *et al.*, 2006). A seguir, algumas das principais manifestações extracolônicas da PAF:

MANIFESTAÇÕES BENIGNAS

1. Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina (HCEPR): é considerada a manifestação extracolônica mais frequente em pacientes com PAF, presente em cerca de 70%-80% dos casos, pode ser detectada desde o nascimento e é facilmente vista por meio de fundoscopia realizada por um oftalmologista atento. Ela não afeta a visão ou causa qualquer outra alteração oftalmológica, porém serve como um marcador clínico importante da PAF, inclusive para pesquisar familiares que podem ser portadores assintomáticos. A presença de três ou mais HCEPR unilateral, HCEPR bilateral em pacientes sem história familiar de PAF ou lesão de HCEPR única em um paciente com história familiar de PAF indica a avaliação do trato gastrointestinal para pesquisa de PAF e também a avaliação genética adequada (MEYER *et al.*, 2002; TRABOULSI *et al.*, 1996).
2. Cistos epidermóides: tumores cutâneos benignos, de formação cística e conteúdo fluido cremoso, presentes em cerca de 50% dos pacientes com PAF. Podem ser detectados em qualquer região do corpo, com predomínio em face e couro cabeludo e, usualmente, são de fácil resolução cirúrgica (LIPTON e TOMLINSON, 2006).
3. Osteomas: tumores ósseos benignos, presentes em cerca de 50%-90% dos pacientes com PAF, com predomínio nos ossos da calota craniana e na mandíbula, usualmente é necessária correção cirúrgica por motivos estéticos (BURT e JASPERSON, em www.genereviews.org).
4. Alterações dentárias: cerca de 15%-30% dos pacientes com PAF apresentam alterações dentárias, seja dentes supranumerários, infranumerários, odontomas ou cistos dentinogênicos e necessitam de avaliação e manejo adequados, realizados por um dentista. Um dentista atento para tais achados pode suspeitar de PAF ao atender um paciente com alterações dentárias compatíveis com PAF, associado a osteomas de mandíbula e/ou crânio ou cistos epidermóides em face ou couro cabeludo (LINDOR e GREENE, 1998).

5. Adenomas de glândula adrenal: são descritos em cerca de 7%-13% dos pacientes com PAF. Na grande maioria, são adenomas adrenocorticais não funcionais, mas a sua detecção deve ser seguida de uma avaliação endocrinológica para afastar incidentaloma produtor de hormônios (BURT e JASPERSON, em www.genereviews.org).
6. Tumores desmoides: cerca de 15% dos pacientes com PAF desenvolvem esses tumores de origem fibroblástica, histologia benigna, porém com comportamento agressivo por invadir tecidos adjacentes. Normalmente são localizados no abdômen em pacientes com PAF, ao contrário dos tumores desmoides esporádicos, que são mais comumente encontrados nas extremidades do corpo. Os fatores de risco para desenvolver tumores desmoides são: localização da mutação no gene *APC*, outros casos na família, sexo feminino, história de trauma ou cirurgia. É muito importante, durante a coleta da história familiar, perguntar sobre a presença de tumores desmoides, porque com o manejo adequado da polipose colônica os tumores desmoides já são uma das principais causas de morte em pacientes com PAF e, hoje em dia, também podemos realizar um manejo adequado tanto para o tratamento quanto na prevenção desses tumores, conforme descrito por STUART e CLARK (2006).

DADOS MOLECULARES

O gene *APC* é um gene supressor de tumor localizado na região cromossômica 5q21-22, possui 15 éxons e codifica uma proteína de 2.843 aminoácidos que atua em diversas rotas celulares, como a via de sinalização Wnt (*Wingless*), agindo no crescimento, adesão e migração celular. Mutações germinativas de perda de função no gene *APC* causam a PAF. A maioria das mutações no gene *APC* leva a uma alteração na matriz de leitura e então ocorre a formação de uma proteína truncada que não consegue exercer a sua função de forma adequada nas células (LIPTON e TOMLINSON, 2006). Mais de 850 tipos de mutações em diversas localizações no gene *APC* já foram descritas, porém, o gene apresenta dois *hot spots* localizados nos códons 1061 e 1309, que perfazem cerca de 30% de todas as mutações que levam a PAF, usualmente com uma clínica de PAF clássica quando a mutação está presente no códon 1061 e profusa quando no códon 1309. Mutações nas extremidades 5' e 3' do gene tendem a apresentarem uma clínica de PAF atenuada e mutações mais centrais levam a PAF clássica (BURT e JASPERSON, em www.genereviews.org). Existem vários trabalhos demonstrando a correlação genótipo-fenótipo entre a localização das mutações no gene *APC* e as manifestações clínicas da PAF, tanto colônicas quanto extracolônicas, para maiores informações sugerimos uma revisão realizada por NIEUWENHUIS e VASEN (2006). A penetrância para o desenvolvimento de pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto é virtualmente 100%, já a penetrância para outras manifestações extracolônicas é variável, dependendo principalmente da localização da mutação no gene *APC*. Portanto, é de grande auxílio a possibilidade de determinar o tipo de mutação nos pacientes com PAF, tendo implicações importantes tanto no aconselhamento genético quanto no manejo clínico e cirúrgico desses pacientes (VASEN *et al.*, 2008).

Cerca de 70% a 80% dos pacientes com PAF apresentam uma história familiar compatível com herança autossômica dominante, porém é importante ter em mente que 20% a 30% dos casos de PAF são devido a mutações *de novo*, ou seja, sem a presença de história familiar, mas com risco de transmitir o gene mutado para futuras gerações. Cerca de 15% dos casos *de novo* apresentam mosaïcismo somático, o que pode afetar a gravidade das manifestações clínicas em futuras gestações, bem como alterar o risco de recorrência para familiares em primeiro grau de um caso aparentemente esporádico de PAF, sendo importante considerar esse fato no aconselhamento genético desses pacientes (HES *et al.*, 2008).

CONDUTAS DE VIGILÂNCIA NO PACIENTE COM PAF

Diante de um paciente com suspeita de PAF, a primeira medida a ser tomada após a realização de uma anamnese incluindo história familiar com construção de heredograma com no mínimo três gerações e informações pertinentes sobre câncer (WANDERLEY *et al.*, 2008) é definir se o paciente tem os critérios clínicos para ser classificado como PAF e em qual fenótipo ele se enquadra melhor (clássica, profusa ou atenuada). Para isso, o primeiro passo é determinar se os pólipos colônicos do paciente são do tipo adenomatoso. Caso não sejam, o paciente deve ser avaliado para outra síndrome de predisposição hereditária ao câncer (SCHULMANN *et al.*, 2007).

Confirmando-se que o paciente apresenta pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto, o próximo passo é determinar o número de pólipos, a distribuição e a localização deles em todo o intestino grosso, seja através de revisão da peça do exame anatomopatológico ou por uma colonoscopia com visão e descrição adequada de todo o cólon e reto desde o ceco. Se o paciente apresentar mais de 5 mil pólipos, ele recebe o diagnóstico de PAF profusa, se tiver mais de 100 e menos de 5 mil pólipos, o diagnóstico de PAF clássica e em caso de pacientes com menos de 100 pólipos apresentando os critérios descritos por NIELSEN ou KNUDSEN, ele é diagnosticado com PAF atenuada (VASEN *et al.*, 2008).

Em seguida, é necessário pesquisar e caracterizar as manifestações extracolônicas dos pacientes, fazendo-se um exame físico dirigido para as manifestações extracolônicas já descritas, principalmente as cutâneas e solicitando-se alguns exames complementares como:

1. Avaliação Oftalmológica com Fundoscopia para Pesquisa de HCEPR.
2. Raios X de Crânio e Panorâmico de Mandíbula para pesquisa de osteomas e alterações dentárias.
3. Ecografia ou Tomografia Computadorizada Abdominal para pesquisa de manifestações extracolônicas abdominais (tumores desmoides, periampulares e adrenais).
4. Endoscopia Digestiva Alta até a terceira porção do duodeno, para avaliação de alterações no estômago e duodeno, com descrição e classificação de acordo com a literatura, além de pesquisa para *Helicobacter pylori*, visando seu tratamento adequado.

Sempre que possível, também é importante confirmar o diagnóstico molecular da PAF, sendo que o padrão ouro, atualmente, é o sequenciamento completo do gene *APC*, que consegue detectar mutações em cerca de 90%-95% dos pacientes com diagnóstico clínico de PAF clássica ou profusa. Com o diagnóstico molecular confirmado em uma família, é possível realizar correlações genótipo-fenótipo e assim um aconselhamento genético “mais personalizado”, além da pesquisa e do manejo de familiares em risco ficarem muito mais precisos (BURT e JASPERSON, em www.genereviews.org; VASEN *et al.*, 2008).

ESTIMATIVAS DE RISCO EM FAMILIARES

Após a avaliação inicial do caso índice de polipose, de acordo com o heredograma, todos os familiares em risco devem ser avaliados, já que se trata de síndrome hereditária de predisposição ao câncer com herança autossômica dominante. A avaliação de familiares em risco pode ser realizada:

1. Por testagem molecular, quando o exame estiver disponível e a mutação da família for conhecida; ou
2. por realização de fundoscopia para pesquisa de HCEPR associada a exame de colonoscopia ou retossigmoidoscopia, a partir dos 10-12 anos de idade, a qual deve ser realizada, periodicamente, a cada 1 ou 2 anos em todos os familiares assintomáticos em risco para PAF até a idade de 40 anos. No caso de pacientes com PAF atenuada, a recomendação é que os exames colônicos de imagem se iniciem por volta dos 20-25 anos de idade e sejam realizados a cada 2 anos.

Quando se detecta o surgimento de pólipos em indivíduos em risco, deve-se iniciar todo o protocolo de avaliação e acompanhamento considerando que o paciente é portador de PAF (LIPTON e TOMLINSON, 2006; ROZEN e MACRAE, 2006).

RASTREAMENTO DE INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

Os pacientes com PAF têm um risco muito maior do que a população em geral de desenvolver diversas neoplasias, principalmente colônicas e necessitam participar de protocolos de rastreamento precoce para câncer, em centros especializados, de preferência com equipe multidisciplinar com experiência no manejo desses casos. Fatores ambientais que interferem no desenvolvimento de câncer, tais como: tabagismo, etilismo e sedentarismo. A dieta pobre em frutas e verduras e rica em gorduras e carne vermelha deve ser desencorajada em pacientes com PAF. O uso de drogas antiinflamatórias não previne o desenvolvimento de CCR nesses pacientes e deve ser indicado somente em casos específicos (LYNCH, 2008; WALLACE e LYNCH, 2006).

ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DE CCR NO PACIENTE COM PAF

Normalmente, indica-se colectomia profilática em torno dos 20-25 anos de idade em média, nos pacientes com PAF clássica, período em que o número de pólipos que surgem torna impossível sua retirada ou acompanhamento somente por colonoscopia.

O tipo de cirurgia, proctocolectomia restaurativa com anastomose ileoanal ou colectomia com anastomose ileorretal depende de vários fatores, tais como tipo de mutação, número de pólipos em reto, sexo e características anatômicas individuais conforme descrito por KARTHEUSER *et al.* (2006). Nos pacientes com PAF atenuada o tempo da cirurgia pode ser adiado.

Após a colectomia, os pacientes têm redução do risco de CCR, porém permanecem com risco aumentado para diversos outros tumores e devem realizar avaliações periódicas, principalmente de trato gastrointestinal superior. Para a investigação de surgimento de pólipos em duodeno existe uma classificação, desenvolvida por SPIGELMAN, especialmente para avaliar o prognóstico de lesões duodenais em pacientes com PAF e determinar os intervalos necessários entre as endoscopias digestivas altas (GALLAGHER *et al.*, 2006).

Deve-se lembrar que os fatores psicológicos envolvidos no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes e familiares com PAF não podem ser desprezados e, se não forem valorizados e manejados adequadamente, podem interferir significativamente no tratamento desses pacientes (VASEN *et al.*, 2008).

REFERÊNCIAS

BÜLOW, S.; BERK, T.; NEALE, K. The history of familial adenomatous polyposis. **Familial Cancer**, vol. 5, p.213-220, 2006.

BURT, R.W. e JASPERSON, K.W. **APC-Associated Polyposis Conditions**. Em URL: www.genereviews.org

GALLAGHER, M.C.; PHILLIPS, R.K.S.; BULOW, S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. **Familial Cancer**, vol. 5, p.263-273, 2006.

HES, F.J.; NIELSEN, M.; BIK, E.C.; KONVALINKA, D.; WIJNEN, J.T.; BAKKER, E.; VASEN, H.F.; BREUNING, M.H.; TOPS, C.M. Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. **Gut**, vol. 1, p.10-12, 2008.

KARTHEUSER, A.; STANGHERLIN, P.; BRANDT, D.; REMUE, C.; SEMPOUX, C. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. **Familial Cancer**, vol. 5, p.241-260, 2006.

LINDOR, N.M. e GREENE, M.H. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 14, p.1039-1071, 1998.

LIPTON, L. e TOMLINSON, I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. **Familial Cancer**, vol. 5, p.221-226, 2006.

LYNCH, P.M. Chemoprevention with special reference to inherited colorectal cancer. **Familial Cancer**, vol. 1, p.59-64, 2008.

MEYER, C.H.; BECKER, R.; SCHMIDT J.C.; KROLL, P. When is congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE) associated with the Gardner's syndrome? An overview with clinical examples. **Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**, vol. 9, p.644-648, 2002.

NIEUWENHUIS, M.H. e VASEN, H.F.A. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. **Critical Review in Oncology / Hematology**, vol. 61, p.153-161, 2006.

ROZEN, P. e MACRAE, F. Familial adenomatous polyposis: the practical applications of clinical and molecular screening. **Familial Cancer**, vol. 5, p.227-235, 2006.

SCHULMANN, K., POX, C.; TANNAPFEL, A.; SCHMIEGEL, W. The patient with multiple intestinal polyps. Best Practice & Research. **Clinical Gastroenterology**, vol. 3, p.409-426, 2007.

STURT, N.J.H. e CLARK, S.K. Current ideas in desmoid tumours. **Familial Cancer**, vol. 5, p.275-285, 2006.

TRABOULSI, E.I.; APOSTOLIDES, J.; GIARDIELLO, F.M.; KRUSH, A.J.; BOOKER, S.V.; HAMILTON, S.R.; HUSSELS, I.E. Pigmented ocular fundus lesions and *APC* mutations in familial adenomatous polyposis. **Ophthalmic Genetics**, vol. 4, p.167-174, 1996.

VASEN, H.F.; MÖSLEIN, G.; ALONSO, A.; ARETZ, S.; BERNSTEIN, I.; BERTARIO, L.; BLANCO, I.; BULOW, S.; BURN, J.; CAPELLA, G.; COLAS, C.; ENGEL, C.; FRAYLING, I.; FRIEDL, W.; HES, F.J.; HODGSON, S.; JÄRVINEN, H.; MECKLIN J.P.; MOLLER, P.; MYRHOY, T.; NAGENGAST, F.M.; PARC, Y.; PHILLIPS, R.; CLARK, S.K.; DE LEON, M.P.; RENKONEN-SINISALO, L.; SAMPSON, J.R.; STORMORKEN, A.; TEJPAR, S.; THOMAS, H.J.; WIJNEN, J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). **Gut**, vol. 5, p.704-713, 2008.

WALLACE, M.H. e LYNCH, P.M. The current status of chemoprevention in FAP. **Familial Cancer**, vol. 5, p.289-294, 2006.

WANDERLEY, H.Y.C.; ASHTON-PROLLA, P.; PROLLA, J.C. Câncer colorretal: a importância da história familiar. **Revista da Associação Médica de Rio Grande do Sul**, vol. 1, p.70-74, 2008.

WILL, O.C.; MAN, R.F.; PHILLIPS, R.K. Familial adenomatous polyposis and the small bowel: A loco-regional review and current management strategies. **Pathology, Research and Practice**, vol. 204, p.449-458, 2008.

8 - POLIPOSE ASSOCIADA AO GENE *MUTYH*

Hector Yuri Conti Wanderley^{a,b,c}, João Carlos Prolla^c,
Patricia Ashton-Prolla^{d,e} e Silvia Liliana Cossio^{c,d}

^aDepartamento de Patologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

^bFaculdade de Medicina, Centro Universitário Vila Velha

^cPrograma de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^dServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^eDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEFINIÇÃO

A Polipose Associada ao gene *MUTYH* (PAM; MIM #608456), descrita inicialmente por AL-TASSAN *et al.* (2002) é uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer com herança autossômica recessiva, que determina um risco aumentado em seus portadores de desenvolver adenomas e/ou câncer colorretal (CCR) em idade precoce. Atualmente, é diagnosticada em cerca de 6,4% dos pacientes que apresentam múltiplos adenomas colorretais (JASS, 2008).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de PAM sempre deve ser considerado em pacientes com mais de 3-10 pólipos colônicos associados ou não à presença de CCR, independente da idade. Mutações germinativas no gene *MUTYH* estão presentes em cerca de 29% dos pacientes com 10-100 pólipos, 7-29% dos pacientes com 100-1.000 pólipos e em torno de 1% dos pacientes com CCR (NIELSEN *et al.*, 2007b; VASEN *et al.*, 2008). A maioria dos pacientes diagnosticados com PAM apresenta mais de 10 e menos de 100 pólipos adenomatosos em cólon e/ou reto. Esses dados sugerem que, em pacientes com menos de 100 pólipos, o rastreamento para mutações no gene *MUTYH* deveria ser realizado antes do rastreamento de mutações no gene *APC*. Além disso, em pacientes com fenótipo de PAF clássica (mais de 100 pólipos colônicos), que não tiveram mutação detectada no gene *APC*, deve-se pensar na possibilidade de PAM, já que esse pode ser o diagnóstico em cerca de 7,5% desse grupo de pacientes. Por tratar-se de uma síndrome com herança autossômica recessiva, a presença de consanguinidade na família, outros afetados na mesma geração e a ausência de transmissão vertical também podem auxiliar na suspeita diagnóstica da PAM (BOUGUEN *et al.*, 2007; JASS, 2008).

DADOS MOLECULARES

O gene *MUTYH* (também chamado *MYH*), localizado na região cromossômica 1p34.3-32.1, atua no sistema de reparo do DNA denominado Reparo por Excisão de Base (REB).

O RNAm deste gene possui 7,1kb, constituído por transcritos de 16 éxons que codificam 546 aminoácidos. O produto proteico deste gene é uma DNA glicosilase responsável por remover as adeninas da sequência de DNA que pareiam erroneamente com 8-hidroxi-guaninas (8oxoG). O nucleotídeo 8oxoG é uma guanina modificada (devido a uma reação de oxidação) que parecia de maneira errada com uma adenina. Quando o sistema de REB não funciona corretamente, como no caso dos pacientes com mutações bialélicas em *MUTYH*, as adeninas malpareadas levam ao acúmulo de transversões somáticas G:C → T:A em genes específicos da regulação do ciclo celular, tais como *APC* ou *KRAS* (JASS, 2008; LEFEVRE *et al.*, 2006). Mutações bialélicas em *MUTYH* poderiam induzir a tumorigênese por duas vias conhecidas de CCR, principalmente inativando os genes *APC* e *KRAS*, e em alguns casos também *hMLH1* e como consequência o sistema de genes de reparo (*Mismatch repair genes-MMR*) (LEFEVRE *et al.*, 2006). Pacientes com diagnóstico de PAM e mutações bialélicas no gene *MUTYH* não apresentam mutações no gene *APC* (DI GREGORIO *et al.*, 2006). As duas mutações no gene *MUTYH*, frequentemente, encontradas em populações europeias são Y165C e G382D; outras mutações descritas no gene incluem: Y90X (Paquistão); E466X (Índia) e nt1395-7delGGA (Itália) (JASS, 2008).

CONDUTAS DE VIGILÂNCIA E RASTREAMENTO DE INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

Pacientes que apresentam mais de 10 e menos de 100 pólipos adenomatosos colônicos devem, após aconselhamento genético adequado, ser primariamente testados para mutações no gene *MUTYH*, preferencialmente por sequenciamento completo do gene ou pesquisando-se as mutações mais frequentes em cada população (BOUGUEN *et al.*, 2007). Além disso, estudos recentes demonstram que o uso de imuno-histoquímica para pesquisar o padrão de expressão da proteína *MUTYH* em amostras de tecido colônico também seria uma ferramenta adequada para o rastreamento da síndrome (DI GREGORIO *et al.*, 2006).

Os protocolos de rastreamento clínico, visando à prevenção de neoplasias, sugeridos para pacientes portadores de PAM são semelhantes aos dos pacientes com PAF atenuada, ou seja, inicia-se a avaliação para pesquisa de adenomas colônicos ou CCR a partir dos 18-20 anos de idade, com uma periodicidade de 2 anos. A avaliação colônica deve ser realizada por colonoscopia, não por retossigmoidoscopia, desde o ceco até o canal anal, visto que frequentemente o surgimento inicial de pólipos nos pacientes com PAM ocorre no cólon direito. Além disso, avaliação com endoscopia digestiva alta deve ser iniciada a partir dos 25-30 anos, para avaliação de pólipos gastroduodenais e repetida de acordo com a classificação de SPIGELMAN, utilizada para seguimento do trato gastrointestinal alto de pacientes com PAF clássica (NIELSEN *et al.*, 2007a; VASEN *et al.*, 2008).

ESTIMATIVAS DE RISCO EM FAMILIARES

Sugere-se o rastreamento de mutações bialélicas no gene *MUTYH* em todos familiares em primeiro grau de um paciente com PAM, sendo que nos casos em que se

detectarem mutações bialélicas, os familiares devem seguir as orientações dos protocolos de rastreamento já descritos para PAM (LEFEVRE *et al.*, 2006). Familiares que tiverem mutações monoalélicas identificadas no gene *MUTYH*, provavelmente, não apresentam risco aumentado de desenvolver CCR e não necessitam da realização do rastreamento colonoscópico (VASEN *et al.*, 2008). O risco de um casal, em que cada indivíduo seja portador de mutações monoalélicas no gene *MUTYH*, ter filhos afetados pela PAM é de 25% para cada gestação, já o risco de um progenitor com PAM ter descendentes também afetados é estimado como menor do que 1%, pois se trata de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer com herança do tipo autossômica recessiva. Portanto, o rastreamento por colonoscopia pode ser significativamente reduzido nos descendentes de um caso índice (LEFEVRE *et al.*, 2006). Porém, quando não for possível determinar o *status* genético dos familiares em primeiro grau é prudente considerar todos em risco e avaliá-los com os protocolos de rastreamento para afetados.

ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DE RISCO

Dependendo do número e da localização dos pólipos, os pacientes com mutações bialélicas em *MUTYH* podem realizar controle endoscópico dos pólipos, quando em baixo número, realizando exérese periódica dos pólipos encontrados, ou caso ocorra o surgimento de grande número de pólipos que torne o controle endoscópico inadequado para sua remoção total, deve-se programar colectomia profilática como forma de prevenir o desenvolvimento de CCR, semelhante à conduta adotada para os pacientes com PAF clássica (LEFEVRE *et al.*, 2006; NIELSEN *et al.*, 2007a).

REFERÊNCIAS

AL-TASSAN, N.; CHMIEL, N.H.; MAYNARD, J.; FLEMING, N.; LIVINGSTON, A.L.; WILLIAMS, G.T.; HODGES, A.K.; DAVIES, D.R.; DAVID, S.S.; SAMPSON, J.R.; CHEADLE, J.P. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-T:A mutations in colorectal tumors. **Nature Genetics**, vol. 30, p.227-232, 2002.

BOUGUEN, G.; MANFREDI, S.; BLAYAU, M. Colorectal adenomatous polyposis Associated with MYH mutations: genotype and phenotype characteristics. **Diseases of the Colon & Rectum**, vol. 10, p.1612-1617, 2007.

DIGREGORIO, C.; FRATTINI, M.; MAFFEI, S.; PONTI, G.; LOSI, L.; PEDRONI, M.; VENESIO, T.; BERTARIO, L.; VARESCO, L.; RISIO, M.; PONZ DE LEON, M. Immunohistochemical expression of MYH Protein can be used to identify patients with *MYH*-associated polyposis. **Gastroenterology**, vol. 131, p.439-444, 2006.

JASS, J.R. Colorectal polyposes: From phenotype to diagnosis. **Pathology, Research & Practice** (no prelo).

LEFEVRE, J.H.; RODRIGUE, C.M.; MOURRA, N.; BENNIS, M.; FLEJOU, J.F.; PARC, R.; TIRET, E.; GESPACH, C.; PARC, Y.R. Implication of *MYH* in Colorectal Polyposis. **Annals of Surgery**, vol. 244, p.874-880, 2006.

NIELSEN, M.; HES, F.J.; NAGENGAST, F.M.; WEISS M.M.; MATHUS-VLIEGEN, E.M.; MORREAU, H.; BREUNING, M.H.; WIJNEN J.T.; TOPS, C.M.; VASEN, H.F. Germline mutations in *APC* and *MUTYH* are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. **Clinical Genetics**, vol. 71, p.427-433, 2007a.

_____; VASEN, H.F.; VAN DEN HOUT, W.B. Cost-utility analysis of genetic screening in families of patients with germline *MUTYH* mutations. **BMC Medical Genetics**, vol. 8, p.42, 2007b.

VASEN, H.F.; MÖSLEIN, G.; ALONSO, A.; ARETZ, S.; BERNSTEIN, I.; BERTARIO, L.; BLANCO, I.; BULOW, S.; BURN, J.; CAPELLA, G.; COLAS, C.; ENGEL, C.; FRAYLING, I.; FRIEDL, W.; HES, F.J.; HODGSON, S.; JÄRVINEN, H.; MECKLIN J.P.; MOLLER, P.; MYRHOY, T.; NAGENGAST, F.M.; PARC, Y.; PHILLIPS, R.; CLARK, S.K.; DE LEON, M.P.; RENKONEN-SINISALO, L.; SAMPSON, J.R.; STORMORKEN, A.; TEJPAR, S.; THOMAS, H.J.; WIJNEN, J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). **Gut**, vol.5, p.704-713, 2008.

9 - SÍNDROME DA POLIPOSE JUVENIL FAMILIAR

Hector Yuri Conti Wanderley^{a,b,c}, João Carlos Prolla^c, Patricia Ashton Prolla^{d,e}
e Patrícia Koehler dos Santos^d

^aDepartamento de Patologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

^bFaculdade de Medicina, Centro Universitário Vila Velha

^cPrograma de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

^dServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^eDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEFINIÇÃO

A síndrome da polipose juvenil familiar (SPJF; MIM #174900) é uma doença rara de herança autossômica dominante, que apresenta uma incidência de aproximadamente 1 para 100.000 nascimentos. É a mais comum dentre as síndromes de polipose gastrointestinal hamartomatosas descritas e caracteriza-se pela presença de múltiplos pólipos juvenis localizados no cólon e reto, manifestando-se usualmente na infância. Pólipos juvenis também podem estar presentes no estômago e no intestino delgado, mas a frequência de pólipos nestes é menor que 20% (DUNLOP, 2002; JÄRVINEN, 2003; SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007). As características morfológicas dos pólipos juvenis, observadas na endoscopia, incluem um formato esférico, algumas vezes pedunculado e com uma aparência lisa e frequentemente brilhante. Ao nível microscópico, esses pólipos caracterizam-se por serem glândulas dilatadas com grande quantidade de muco, frequentemente associadas com uma infiltração celular inflamatória (SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os critérios clínicos para o diagnóstico da SPJF incluem:

(1) A presença de mais de três a cinco pólipos juvenis localizados no cólon e reto; ou (2) a presença de um ou mais pólipos juvenis no trato gastrointestinal, quando localizados fora do cólon e/ou reto; ou (3) a presença de qualquer número de pólipos juvenis em um indivíduo que apresente história familiar de SPJF (SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007).

Em indivíduos afetados, observam-se cerca de dez pólipos, mas até mais de 100 pólipos podem estar presentes, e o diagnóstico da síndrome é usualmente realizado em indivíduos com menos de 20 anos de idade (ZBUK e ENG, 2007). Sintomas comuns incluem sangramento retal, anemia, dor abdominal, obstrução e prolapso retal dos pólipos (SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007).

Os portadores da síndrome apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de cólon, estômago, intestino delgado e pâncreas. O risco cumulativo para ocorrência de câncer de cólon é de 17%-22% aos 35 anos de idade, com um aumento para 68% aos 60 anos de idade. Adenocarcinoma gástrico ocorre em cerca de 21% dos pacientes com a síndrome e que apresentam pólipos gástricos (DUNLOP, 2002; SCHREIBMAN *et al.*, 2005).

Alguns pacientes podem apresentar achados congênitos extracolônicos, tais como anormalidades de crânio, coração e/ou pulmão, pálato fendido, polidactilia ou má-rotação intestinal (JASS, 2008). Indivíduos de famílias com mutações no gene *SMAD4* podem coapresentar a síndrome da telangiectasia hemorrágica hereditária (Síndrome de Osler-Weber-Rendu), que leva a um aumento do risco de aneurisma e ruptura de aorta além de trombose pulmonar. Por este motivo, em pacientes com polipose que apresentam telangiectasias digitais, malformações arteriovenosas ou baqueteamento digital, tal diagnóstico deve ser investigado (SCHREIBMAN *et al.*, 2005).

DADOS MOLECULARES

A síndrome é causada pela ocorrência de mutações germinativas em pelo menos dois genes, *SMAD4/DPC4*, localizado na região cromossômica 18q21.1, ou em *BMPR1A/ALK3*, localizado na região cromossômica 10q22.3 (JÄRVINEN, 2003). Mutações germinativas no gene *ENG*, localizado na região cromossômica 9q34.1, também podem estar relacionadas a uma predisposição para a síndrome. Os três genes codificam proteínas que estão envolvidas na via de sinalização do fator de crescimento de transformação beta (TGF- β). Esta via de sinalização é um importante modulador de muitos processos celulares como proliferação, diferenciação e adesão; particularmente, o fator TGF- β tem um papel central no controle do crescimento epitelial colônico (SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007).

A prevalência de mutações germinativas em *SMAD4/DPC4* e *BMPR1A/ALK3* é de cerca de 20% em portadores de SPJF. A prevalência de mutações germinativas em *ENG* não é totalmente conhecida, mas dados da literatura demonstram que mutações neste gene indicam uma predisposição para o desenvolvimento de SPJF na infância (ZBUK e ENG, 2007).

Análises de correlação genótipo-fenótipo têm demonstrado que pacientes com mutações em *SMAD4* apresentam uma maior probabilidade de desenvolver pólipos gastrointestinais e de possuírem, com maior frequência, história familiar de pólipos gastrointestinais do que os pacientes que apresentam mutações no gene *BMPR1A* (SCHREIBMAN *et al.*, 2005; ZBUK e ENG, 2007).

Aproximadamente 25% dos novos diagnósticos de SPJF são decorrentes de mutações esporádicas *de novo*, com um percentual de 75% de relatos de história familiar positiva (SCHREIBMAN *et al.*, 2005).

CONDUTAS DE VIGILÂNCIA E RASTREAMENTO DE INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

As recomendações para indivíduos portadores da síndrome são:

1ª: Todos os indivíduos afetados devem ser monitorados para sangramento retal, anemia, dor abdominal, constipação, diarreia ou alterações em tamanho, formato ou cor das fezes. A presença desses sintomas de alerta indica a necessidade de afastar neoplasia, sendo necessária avaliação incluindo a realização de exames endoscópicos (ZBUK e ENG, 2007).

2ª: Hemograma completo, colonoscopia e endoscopia digestiva alta devem ser realizados em indivíduos sintomáticos a partir dos 15 anos de idade (ZBUK e ENG, 2007). Especificamente, recomenda-se a realização de colonoscopia iniciando-se entre 15-18 anos de idade, em intervalos de um a dois anos para prevenção do câncer de cólon. A periodicidade da avaliação pode ser estendida se o paciente chegar aos 35 anos de idade sem diagnóstico de um pólipó novo ou de um pólipó displásico por, no mínimo, três anos. Endoscopia digestiva alta é recomendada a cada um a dois anos a partir dos 25 anos de idade. Entretanto, ambos os exames podem ter início em uma idade mais precoce se o paciente apresentar quaisquer sintomas de alerta (DUNLOP, 2002; SCHREIBMAN *et al.*, 2005).

3ª: Se o resultado do rastreamento for negativo, os exames deverão ser repetidos em um intervalo máximo de três anos (ZBUK e ENG, 2007).

4ª: Se apenas alguns pólipos colônicos são identificados, recomenda-se sua exérese endoscópica. Estratégias de rastreamento deverão ser realizadas anualmente até a não identificação de novos pólipos; posteriormente, o intervalo estende-se para cada três anos (ZBUK e ENG, 2007).

5ª: Se as alterações displásicas ou a identificação de pólipos forem sugestivas de realização de colectomia, gastrectomia ou ressecção do intestino delgado, rastreamentos adicionais deverão ser realizados, anualmente, até que não se identifiquem novos pólipos; posteriormente, o intervalo estende-se para cada três anos (ZBUK e ENG, 2007).

ESTIMATIVAS DE RISCO EM FAMILIARES

Trata-se de síndrome de predisposição hereditária ao câncer com herança autossômica dominante, portanto, familiares em primeiro grau de um indivíduo afetado têm um risco, *a priori*, de 50% de terem herdado o gene mutante causador da SPJF. A realização de exames endoscópicos em familiares em primeiro grau do probando é indicada para diagnóstico precoce da síndrome, antes do desenvolvimento do câncer. Entretanto, endoscopia negativa não exclui a possibilidade de ocorrência tardia da síndrome e exames endoscópicos devem ser realizados periodicamente, caso não exista possibilidade de confirmação por teste genético (HAIDLE *et al.*, 2007; JÄRVINEN, 2003).

ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DE RISCO

O tratamento da síndrome consiste na realização de endoscopias objetivando-se a remoção de todos os pólipos detectáveis no cólon e reto e no restante do trato gastrointestinal.

Nos casos de ocorrência de um grande número de pólipos no cólon, recomenda-se a realização de colectomia com anastomose ileorretal. O tratamento visa a diminuição do risco para a ocorrência de neoplasias (HAIDLE *et al.*, 2007; JÄRVINEN, 2003).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APC: *adenomatous polyposis coli*

CCR: câncer colorretal

HCEPR: Hipertrofia Congênita do Epitélio Pigmentar da Retina

PAF: polipose adenomatosa familiar

PAFA: polipose adenomatosa familiar atenuada

PAM: polipose associada ao gene *MUTYH*

PI: polipose intestinal

REB: Reparo por Excisão de Base

SPJF: síndrome da polipose juvenil familiar

Wnt: *Wingless*

REFERÊNCIAS

DUNLOP, M.G. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. **Gut**, vol. 51(Suppl V), v21-v27, 2002.

HAIDLE, J.L. e HOWE, J.R. Juvenile Polyposis Syndrome. Em URL: www.genereviews.org.

JÄRVINEN, H.J. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. **Gut**, vol. 52(Suppl II), p.ii19-ii22, 2003.

JASS, J.R. Colorectal polyposis: From phenotype to diagnosis. **Pathology, research & practice**, vol. 204, p.431-447, 2008.

SCHREIBMAN, I.R.; BAKER, M.; CHRISTOPHER, A.; MCGARRITY, T.J. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: A clinical and molecular review. **American Journal of Gastroenterology**, vol. 100, p.476-490, 2005.

ZBUK, K.M. e ENG, C. Hamartomatous Polyposis Syndrome. **Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology**, vol. 9, p.492-502, 2007.

10 - AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE COM MÚLTIPLOS PÓLIPOS

Hector Yuri Conti Wanderley^{a,b,c}, João Carlos Prolla^c
e Patricia Ashton-Prolla^{d,e}

^a*Departamento de Patologia, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória*

^b*Faculdade de Medicina, Centro Universitário Vila Velha*

^c*Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

^d*Serviço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

^e*Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

Pólipos intestinais são um achado clínico relativamente comum. Estima-se que cerca de 30%-50% das pessoas acima dos 50 anos de idade desenvolverão um a dois pólipos intestinais, sendo que 1%-10% desses pólipos irão evoluir para câncer colorretal (CCR). Entretanto, somente 1 a cada 1.000 pessoas apresentará três ou mais pólipos intestinais até os 70 anos de idade. Nesses casos, e também quando houver história familiar de polipose intestinal (PI) e/ou CCR em idade precoce, é adequado investigar a possibilidade de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer associada a polipose intestinal (FIRTH *et al.*, 2005). As síndromes de predisposição hereditária ao câncer associadas a PI formam um grupo heterogêneo de doenças, que têm em comum a ocorrência de múltiplos pólipos intestinais, com etiologia hereditária, sendo responsáveis por cerca de 1%-2% de todos os CCR diagnosticados. Estas síndromes também cursam com risco significativamente aumentado de tumores benignos e malignos extracolônicos. A classificação correta de uma PI é de fundamental importância para o manejo da doença do paciente e de sua família (SCHULMANN *et al.*, 2007).

Frente a um paciente com suspeita de PI, a primeira medida a ser tomada é a investigação da história familiar detalhada sobre tumores em geral, pólipos e anomalias congênitas, contendo no mínimo informações sobre três gerações e um exame físico, incluindo a medida do perímetro cefálico e avaliação de fenótipos característicos de alguma síndrome de predisposição hereditária ao câncer (WANDERLEY *et al.*, 2008). Posteriormente, os dados mais importantes para o diagnóstico do PI são o tipo histológico do pólipo, a idade de surgimento do pólipo e a quantidade de pólipos, bem como a determinação da presença ou ausência de achados extraintestinais. Por exemplo, pacientes com múltiplos adenomas têm maior chance de serem portadores de Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), Polipose Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) ou Polipose associada ao gene *MUTYH* (PAM). Nesse grupo, pacientes que apresentam múltiplos pólipos em idade mais precoce têm maior probabilidade de receber o diagnóstico de PAF, enquanto os que manifestam poucos pólipos em idade mais avançada têm maior probabilidade de serem portadores de PAFA ou PAM. Já nos casos em que o paciente apresenta pólipos hamartomatosos, a síndrome de Peutz-Jeghers ou a síndrome da polipose juvenil são os dois diagnósticos mais prováveis. Tanto os achados histológicos dos pólipos quanto outros dados da história também podem

levar à hipótese de outras PI, que serão apresentadas adiante (BODMER, 2006; JASS, 2008; SCHULMANN *et al.*, 2007).

Antes de iniciarmos a descrição de cada síndrome associada a PI, é pertinente revisar a classificação anatomopatológica dos pólipos intestinais, que podem ser classificados:

DE ACORDO COM SEU ASPECTO HISTOLÓGICO EM:

A. Pólipos Epiteliais, subclassificados em:

1. Pólipos Adenomatosos, divididos em subtipos histológicos: tubulares, túbulo-vilosos ou vilosos. Podem ser categorizados de acordo com o grau de displasia (leve, moderada ou grave).
2. Pólipos Hiperplásicos.

B. Pólipos Hamartomatosos, subclassificados em:

1. Pólipos Juvenis;
2. pólipos de Peutz-Jeghehrs;
3. ganglioneuromas;
4. neurofibromas;
5. leiomiomas;
6. lipomas;
7. angiomas;
8. linfangiomas.

DE ACORDO COM SEU ASPECTO MORFOLÓGICO EM:

1. Pedunculados (apresentam pedúnculo ou haste);
2. sésseis (não apresentam pedúnculo ou haste);
3. superfície lisa;
4. superfície lobulada.

O tamanho do pólipo, bem como a quantidade de tecido viloso encontrada e o grau de displasia são fatores de risco associados ao potencial de malignização (BURT e KOHLMANN, 2006). Baseado no texto precedente, como forma de auxiliar na avaliação clínica inicial dos pacientes com PI, sugerimos o seguinte fluxograma:

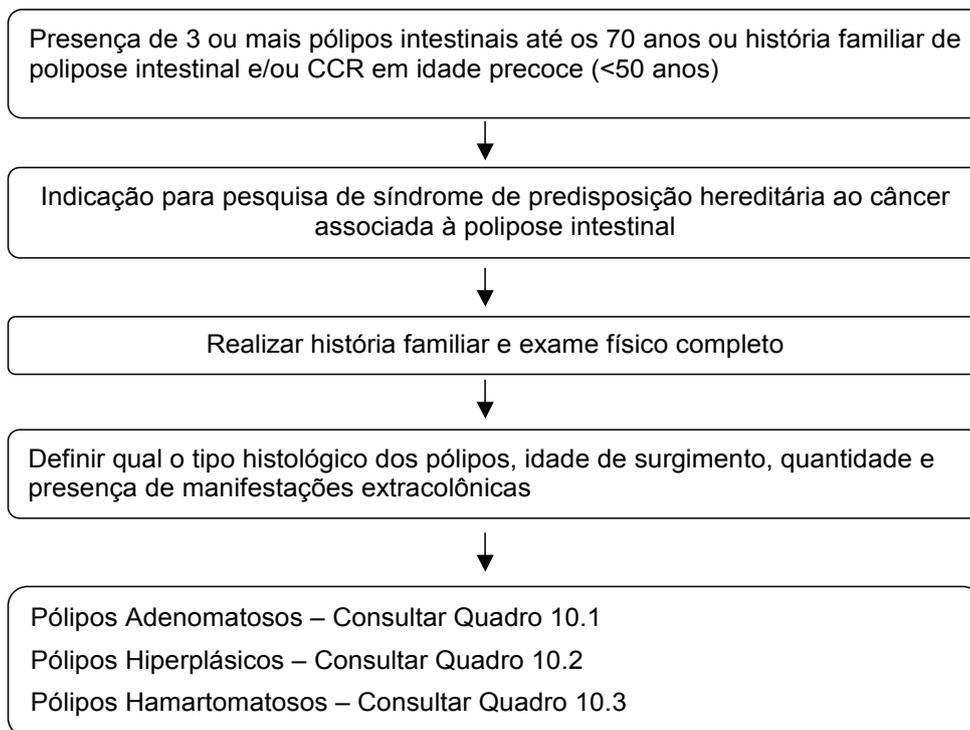


Figura 10.1 – Fluxograma da avaliação clínica inicial de polipose intestinal

Quadro 10.1 - Síndromes de PI associada a Pólipos Adenomatosos

Síndrome de Lynch, frequentemente menos que 5 pólipos (JASS, 2008)
Polipose Adenomatosa Familiar associada ao gene <i>APC</i>
Polipose associada ao gene <i>MYH</i>
Síndrome de Câncer de Mama e Cólon Hereditários – <i>CHEK2</i>
Síndrome da Polipose Hereditária Mista
Pólipos Colorretais associados à inversão do cromossomo 3
Síndrome da Polipose hiperplásica-adenomatosa
Esclerose Tuberosa
Síndrome Oligodontia e Pólipos Colorretais

Quadro 10.2 - Síndromes de PI associada a Pólipos Hiperplásicos

Síndrome da Polipose Hiperplásica
Síndrome de Cowden
Polipose associada ao gene <i>MYH</i>
Síndrome da Polipose Hereditária Mista
Síndrome Oligodontia e Pólipos Colorretais
Síndrome da Polipose Hiperplásica-Adenomatosa

Quadro 10.3 - Síndromes de PI associada a Pólipos Hamartomatosos

Síndrome da Polipose Juvenil Familiar
Síndrome de Peutz-Jeghers
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Síndrome de Cowden
Síndrome da Polipose Gigante Juvenil Familiar
Síndrome da Polipose Hereditária Mista
Síndrome de Cronkhite-Canada
Esclerose Tuberosa
Síndrome de Gorlin

Mais detalhes sobre as síndromes associadas à PI descritas nos Quadros 10.1, 10.2 e 10.3 podem ser encontrados nos seguintes endereços eletrônicos: *Familial Cancer Database* (<http://facd.med.rug.nl>) e *Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM* (<http://www.ncbi.nih.gov/omim>).

REFERÊNCIAS

BODMER, W.F. Cancer Genetics: colorectal cancer as a model. **Journal of Human Genetics**, vol. 51, p.391-396, 2006.

BURT, R. e KOHLMANN, W. **Colon polyps**: significance in cancer risk assessment and management. EBS Sessions (2006).

Familial Cancer Database. URL: <http://facd.med.rug.nl>.

FIRTH, H.V.; HURST, J.A.; HALL, J.G. **Oxford Desk Reference - Clinical Genetics**. New York: Oxford University Press, 2005.

JASS, J.R. Colorectal polyposes: From phenotype to diagnosis. **Pathology, Research and Practice**, vol 204, p.431-447, 2008.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man URL: <http://www.ncbi.nih.gov/omim>

SCHULMANN, K.; POX, C.; TANNAPFEL, A.; SCHMIEGEL, W. The patient with multiple intestinal polyps. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, vol. 3, p.409-426, 2007.

WANDERLEY, H.Y.C.; ASHTON-PROLLA, P.; PROLLA, J.C. Câncer colorretal: a importância da história familiar. **Revista da Associação Médica de Rio Grande do Sul**, vol. 1, p.70-74, 2008.

11 - CÂNCERES DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS (HBOC)

Edenir Inêz Palmero^a, Ingrid Petroni Ewald^b,
Patricia Ashton-Prolla^{c,d} e Patrícia Izetti Ribeiro^e

^aInternational Agency for Research in Cancer (IARC)

^bPrograma de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^cDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^dServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^eFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEFINIÇÃO

Estima-se que de 5% a 10% dos casos de cânceres de mama e ovário sejam causados por mutações germinativas em genes autossômicos dominantes de alta penetrância. Entre 60% e 80% dessas mutações ocorrem nos genes supressores de tumor *BRCA1* e *BRCA2* (EASTON *et al.*, 1995; MIKI *et al.*, 1994; SCOTT *et al.*, 2003), descritos como causadores da Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC, do inglês *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*, MIM #114480).

Portadores de mutação germinativa em *BRCA1* têm um risco cumulativo vital aumentado de desenvolver câncer de mama e ovário. Outros tumores associados a mutações em *BRCA1* são o câncer de trompa de falópio, câncer de próstata e tumor de Wilms (HODGSON *et al.*, 2007; OFFIT, 1998; THOMPSON e EASTON, 2002). Em relação ao gene *BRCA2*, observa-se um maior risco para câncer de mama em homens, câncer de próstata, pâncreas, estômago, vias biliares e melanoma, além de mama e ovário (OFFIT, 1998; *The Breast Cancer Linkage Consortium*, 1999; THOMPSON e EASTON, 2002) (Quadro 11.1).

Quadro 11.1 - Estimativas de risco cumulativo de desenvolver câncer até os 70 anos em portadores(as) de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Risco cumulativo para:	Portadores(as) de mutações em <i>BRCA1</i>	Portadores(as) de mutações em <i>BRCA2</i>
Câncer de mama	70%-85%	Mulheres 70%-85% Homens 5%-10%
Câncer de mama contralateral	40%-60%	52%
Câncer de ovário	20%-60%	10%-20%
Câncer de cólon	6%	-
Câncer de pâncreas	-	Homens 2% Mulheres 1,5%
Câncer de próstata	8%	7% (20% até 80 anos)
Outros (exceto mama, ovário, próstata, pâncreas e pele não melanoma)	-	20% (estômago, melanoma, cólon, vias biliares)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Durante a avaliação do paciente, dados sugestivos da síndrome HBOC incluem: (a) dois ou mais casos de câncer de mama e/ou ovário em idade precoce (pré-menopáusicos); (b) múltiplos casos na família; (c) câncer de mama bilateral e (d) padrão de transmissão vertical. Vários critérios distintos têm sido utilizados para o diagnóstico clínico de HBOC e não se observa consenso entre as diferentes instituições quanto a um critério definitivo. Os critérios preconizados pela ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) e pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) estão descritos nos Quadros 11.2 e 11.3, respectivamente.

Quadro 11.2 - Critérios da ASCO para diagnóstico clínico de pacientes com HBOC

1. Três ou mais casos de câncer de mama + um caso de câncer de ovário em qualquer idade ou;
2. mais de três casos de câncer de mama \leq 50 anos ou;
3. par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (\leq 50 anos):
 - 3.1. dois casos de câncer de mama; ou
 - 3.2. dois casos de câncer de ovário; ou
 - 3.3. um caso de câncer de mama + 1 caso de câncer de ovário

Quadro 11.3 - Diretrizes 2008 do NCCN para indicação do teste em pacientes com suspeita de HBOC (um ou mais dentre os cinco)

1. Família com mutação detectada em *BRCA1* ou *BRCA2*
2. História pessoal de câncer de mama associada a um ou mais dos seguintes critérios:
 - diagnóstico antes dos 40 anos
 - diagnóstico antes dos 50 anos ou 2 tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral) associado a um ou mais casos de câncer de mama \leq 50 ou um caso de câncer de ovário
 - diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com câncer de mama e/ou ovário em qualquer idade
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama
 - história pessoal de câncer de ovário
 - ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (ex. Ashkenazi)
3. História pessoal de câncer de ovário
4. História pessoal de câncer de mama em homem, particularmente se forem observados um ou mais dos seguintes critérios:
 - familiar do sexo masculino com câncer de mama
 - familiar do sexo feminino com câncer de mama e/ou ovário.

Ambos os critérios podem ser utilizados como indicativos do diagnóstico clínico da síndrome HBOC, embora os do NCCN sejam menos restritivos do que os critérios da ASCO. O teste genético (pesquisa de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*) geralmente é indicado quando uma família preenche os critérios de ASCO e/ou quando a probabilidade de mutação em um gene *BRCA* está acima de um determinado limiar percentual. Na América do Norte e Reino Unido, o limiar para indicação do teste genético adotado na maioria dos centros é de 10% e 20%, respectivamente (ECCLES, 2003; *Statement of the ASCO*, 1996).

A seguir estão relacionados os diferentes modelos de predição de probabilidade de uma mutação germinativa em gene *BRCA*. Considerando: (a) que a probabilidade mínima de mutação conferida a uma família que preencha os critérios da ASCO é de 16%, utilizando-se o modelo de probabilidade de mutação de FRANK *et al.* (2002) e (b) as evidências adicionais publicadas na literatura quanto à sensibilidade e especificidade dos diferentes modelos de predição da probabilidade de mutações (BODMER *et al.*, 2006), é prudente considerar a indicação do teste genético quando a probabilidade estimada de mutação for igual ou maior a 16%. Em situações especiais (como o caso do contexto de estrutura familiar limitada, citado a seguir), deve-se considerar a realização do teste independentemente da probabilidade estimada de mutação na família. Recomenda-se testar sempre primeiro um indivíduo afetado por câncer na família (como nas demais síndromes de predisposição hereditária ao câncer).

Em situações de impossibilidade da detecção da mutação patogênica (por exemplo, o caso de nenhum familiar afetado por câncer estar vivo para realização do teste ou a investigação completa do gene identificar apenas variante de significado incerto), sugere-se uma conduta mínima de acompanhamento médico dos indivíduos em risco. Em geral, a recomendação é uma conduta mais conservadora nestes casos, com autoexame das mamas mensal e exame clínico semestral a partir dos 18 anos de idade, mamografia e ecografia mamária anuais a partir dos 25 anos de idade intercaladas com RNM das mamas, ecografia pélvica transvaginal e CA-125 anuais a partir dos 25 anos, estes últimos especialmente em famílias com casos de câncer de ovário. É importante ressaltar que as medidas de rastreamento para câncer de ovário não têm comprovação de benefício clínico e/ou eficácia na redução da mortalidade em mulheres de alto risco para síndrome HBOC (LINDOR *et al.*, 2008).

Modelos de probabilidade de mutação germinativa nos genes *BRCA1* e *BRCA2* baseados na história familiar foram desenvolvidos para estratificar famílias com fenótipo sugestivo de HBOC em diferentes faixas de risco e para facilitar a indicação de testes diagnósticos (COUCH *et al.*, 1997; FRANK *et al.*, 2002; SHATTUCK-EIDENS *et al.*, 1997). As tabelas de prevalência de mutação dos Laboratórios Myriad (<http://www.myriadtests.com/provider/brca-mutation-prevalence.htm>) são práticas e acessíveis, levando em consideração a história familiar de primeiro e segundo grau de câncer de mama feminino e masculino, câncer de ovário e idades ao diagnóstico. O modelo Couch modificado (PENN II, disponível em <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2/>) considera, além dos casos de cânceres de mama e ovário, outras informações importantes da história familiar, como ocorrência de câncer bilateral, diagnósticos em pares de mãe e filha, casos de câncer de pâncreas e de próstata. Um terceiro modelo empregado é o BRCAPRO (BERRY *et al.*, 2002), que utiliza dados da história pessoal e familiar de câncer de mama e de ovário, idade ao diagnóstico dos afetados e idade dos indivíduos não afetados para fornecer as probabilidades de mutação utilizando um modelo Bayesiano para obter as estimativas (<http://astor.som.jhmi.edu/bayesmendel/brcapro.html>).

Outros modelos frequentemente empregados são o Manchester Score (EVANS *et al.*, 2004; 2005), pelo qual um *score* maior ou igual do que 15 sugere uma probabilidade de mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* maior do que 10% (SIMARD *et al.*, 2007) e o modelo BOADICEA (ANTONIOU *et al.*, 2004), que utiliza dados detalhados da história familiar de câncer para estimar a probabilidade de mutação em diferentes genes de predisposição ao câncer de mama, bem como o risco de desenvolver câncer de mama e de ovário de acordo com a idade da paciente (http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html). O emprego do modelo BOADICEA foi recentemente recomendado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* para determinar a elegibilidade de pacientes ao rastreamento com ressonância nuclear magnética da mama.

ESTRUTURA FAMILIAR LIMITADA

No processo de avaliação do heredograma e padrão de herança, um fator relevante a ser considerado é a estrutura familiar do probando. Um padrão de herança autossômico dominante de câncer de mama pode não estar claro devido à existência de poucos indivíduos nas diferentes gerações ou à transmissão masculina da mutação, sexo no qual a manifestação das alterações em *BRCA1* e *BRCA2* é mais limitada. O critério para a definição de uma estrutura familiar limitada é a inexistência de duas ou mais mulheres em uma linhagem, que tenham atingido a idade mínima de 45 anos, relacionadas em primeiro ou segundo grau ao indivíduo afetado (WEITZEL *et al.*, 2007). Nesses casos, mutações nos genes *BRCA* podem ser até duas vezes mais frequentes do que nos casos de estrutura familiar adequada (13,7% vs 5,2%).

A avaliação de pacientes provenientes de famílias com estrutura limitada, na qual não se consegue definir a existência de fenótipos clássicos da síndrome, pode ser muito difícil, assim como a decisão pela indicação do teste molecular. Uma estratégia indicada nesses casos é a revisão dos dados anatomopatológicos do tumor, pois histologias como carcinoma medular atípico, tumores triplo-negativos (ausência de expressão dos receptores de progesterona, estrógeno e HER-2) e de alto grau e expressão imunohistoquímica aumentada de ciclina E e p53, e diminuída de p27, são frequentemente associadas a mutações em *BRCA1* (EISINGER *et al.*, 1998; NAROD *et al.*, 2004). Dessa forma, em casos isolados de câncer de mama, com estrutura familiar limitada em uma das linhagens do heredograma, mas com diagnóstico em idade precoce (menor do que 50 anos) e histologia característica, a pesquisa de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* deve ser indicada.

DADOS MOLECULARES DOS GENES *BRCA1* E *BRCA2*

O gene supressor de tumor *BRCA1* é composto de 22 éxons distribuídos em cerca de 100kb de DNA que codificam uma proteína de 1.863 aminoácidos. O gene *BRCA2* apresenta 26 éxons codificantes e origina uma proteína de 3.418 aminoácidos. A função de ambos os

genes está relacionada a aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular. O gene *BRCA1* atua no processo de apoptose relacionado à proliferação das células epiteliais em resposta à estimulação hormonal, no controle da recombinação e na manutenção de integridade do genoma. Já o gene *BRCA2* tem atividade relacionada à ativação da transcrição e sistema de reparo do DNA. Dessa forma, mutações em *BRCA1/2* conferem um alto risco de câncer, pois esses genes atuam como “cuidadores do genoma” (*caretakers*) e, quando inativados, deixam de preservar a estabilidade genômica, permitindo o acúmulo de mutações em múltiplos genes.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

A pesquisa de mutações germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* é um processo de alta complexidade, laborioso e caro. Essa dificuldade resulta do tamanho desses genes e da extensa heterogeneidade molecular observada na síndrome (*Breast Cancer Information Core*, <http://research.nhgri.nih.gov/bic>).

Dois estratégias principais são utilizadas para identificação de mutações germinativas pontuais em sequência codificadoras dos genes *BRCA*: (a) sequenciamento dos éxons codificadores de ambos os genes e análise comparativa da sequência obtida com uma sequência de referência (por exemplo, o GenBank) e (b) rastreamento de mutações utilizando uma das diversas técnicas: *Denaturing High Performance Liquid Chromatography* (DHPLC), *Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP), *Protein Truncation Test* (PTT) ou *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis* (DGGE); e apenas os éxons que apresentarem um padrão variante revelado por estas técnicas são submetidos ao sequenciamento.

Mutações patogênicas fundadoras em *BRCA1* e *BRCA2* foram descritas em populações específicas, como por exemplo, judeus Ashkenazi nos quais as mutações 185delAG e 5382insC (*BRCA1*) e 6174delT (*BRCA2*) correspondem a mais de 90% de todas as mutações patogênicas de famílias HBOC (TONIN *et al.*, 1996). Portanto, probandos de origem Ashkenazi podem ser inicialmente testados somente para mutações fundadoras. Se o resultado for negativo, procede-se ao teste de mutações ao longo de toda a sequência codificadora de ambos os genes.

Se não forem identificadas mutações pontuais, recomenda-se prosseguir com investigação de grandes rearranjos gênicos em *BRCA1* e *BRCA2*, que pode ser realizada por técnicas como: (a) *Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification* - MLPA® (HOGERVORST *et al.*, 2003; SCHOUTEN *et al.*, 2002); (b) PCR de longo alcance (PAYNE *et al.*, 2000); (c) *Southern Blot*, entre outras. A combinação de uma técnica de identificação de mutações pontuais com uma técnica de rastreamento de rearranjos aumenta a sensibilidade do teste (WALSH *et al.*, 2006).

Rearranjos correspondem a cerca de 30% das mutações deletérias de *BRCA1* nos Países Baixos e no norte da Itália (HOGERVORST *et al.*, 2003; MONTAGNA *et al.*, 2003; PREISLER *et al.*, 2006). Em contraste, famílias dinamarquesas e finlandesas com a

síndrome HBOC apresentam uma frequência bem menor de rearranjos entre as mutações patogênicas do gene, indicando uma frequência população-específica para tais mutações (LAHTI-DOMENICI *et al.*, 2001; THOMASSEN *et al.*, 2006). Acredita-se que a maioria dos rearranjos detectados em *BRCA1* esteja relacionada a eventos de recombinação desigual entre elementos *Alu*, sequências repetitivas de DNA (BATZER *et al.*, 2002). Poucos rearranjos têm sido descritos em *BRCA2*, o que pode ser explicado pela menor densidade de repetições *Alu* do que observado em *BRCA1*. Aparentemente, rearranjos em *BRCA2* são mais comuns em famílias HBOC com câncer de mama masculino (TOUNIER *et al.*, 2004; WOODWARD *et al.*, 2005) e em certas populações, neste último caso devido ao efeito fundador (MACHADO *et al.*, 2007).

Mesmo utilizando estratégias complementares para identificação de mutações germinativas nos genes *BRCA*, resultados negativos ou inconclusivos (presença de variantes de sequência de significado incerto, que ocorrem em 10%-20% dos casos) são relativamente comuns e devem ser interpretados com cautela. Variantes de significado incerto podem ser melhor caracterizadas por estudos de associação e segregação, análises *in silico* e estudos funcionais. A Figura 11.1 resume o fluxograma de avaliação clínica e molecular em indivíduos em risco para a síndrome HBOC. Estudos recentes indicam que algumas mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem ser mais frequentes na população brasileira devido ao efeito fundador (COSTA *et al.*, 2008; GOMES *et al.*, 2007). Sendo assim, e considerando o alto custo e complexidade da investigação molecular dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, uma possibilidade é iniciar a investigação com testes específicos para estas alterações (mutação 5382insC em *BRCA1* e inserção *Alu* no éxon 10 de *BRCA2*). No entanto, estas alterações em combinação, provavelmente, correspondem a menos de 10% de todos os casos. Assim, se esta triagem inicial for negativa, é imprescindível continuar a investigação com pesquisa de mutações no restante da sequência de ambos os genes, devido à grande heterogeneidade molecular da doença.

RASTREAMENTO DE INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

As recomendações de rastreamento para câncer de mama em indivíduos de alto risco estão resumidas no Quadro 11.4 (GILBERT, 2005; NCCN; ROBSON *et al.*, 2004). É importante ressaltar que nenhuma das medidas de rastreamento para câncer de ovário é comprovadamente eficaz tanto para diagnóstico precoce quanto em relação à diminuição da mortalidade.

Quadro 11.4 - Recomendações de rastreamento de câncer em portadores(as) de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*

Tipo de câncer	Recomendação	Intervalo	Nível de Evidência (†)
Mama feminino	Autoexame de mamas	Mensal a partir dos 18 anos de idade	III
	Exame clínico das mamas	Anual ou semestral a partir dos 25 anos	III
	Mamografia	Semestral a partir dos 25 anos	III
	Ressonância Magnética	Seis meses após mamografia a partir dos 25 anos	III
Mama masculino	Autoexame de mamas	Mensal	III
	Exame clínico das mamas	Anual ou semestral	IV
	MMG de base	-	IV
	MMG (*)	Anual	IV
Ovário	Ecografia Transvaginal + CA 125	Semestral a partir dos 35 anos ou 5-10 anos antes da idade do diagnóstico mais precoce	III
Próstata	Toque retal + PSA	Anual a partir dos 40 anos	III

(†) De acordo com *Physician Data Query (PDQ) Screening and Prevention Statement Levels of Evidence*.

(*) MMG anual deve ser realizada em homens com mutação em gene *BRCA*, se houver ginecomastia ou aumento da densidade mamária

ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DO RISCO DE CÂNCER

Estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram que a mastectomia bilateral profilática é a intervenção de maior redução do risco de câncer de mama em mulheres com mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, e deve ser considerada uma opção especialmente quando há história prévia de hiperplasia atípica e mamas de difícil avaliação pelos exames de imagem (HARTMANN *et al.*, 2001; MEIJERS-HEIJBOER *et al.*, 2001; ZIEGLER *et al.*, 1991).

A salpingo-ooforectomia bilateral tem valor definido na redução do risco de câncer de ovário em pacientes portadoras de mutações, com redução do risco de até 90%. Adicionalmente, essa intervenção está associada a uma redução de 50% no risco de câncer de mama (ROUKOS e BRIASOULIS, 2007). O benefício em termos de redução de risco é maior quando a cirurgia for realizada precocemente, com melhores resultados em pacientes operadas na pré-menopausa (KRAMER *et al.*, 2005). No entanto, como a média de idade ao diagnóstico de câncer de ovário é 45 anos, muitos autores defendem a postergação da cirurgia até a constituição da prole. Recomenda-se que pacientes submetidas à salpingo-ooforectomia bilateral recebam reposição hormonal se sintomáticas até os 50 anos de idade, a menos que já tenham sido diagnosticadas previamente com câncer de mama.

Opções de intervenção não cirúrgica incluem a quimioprevenção e a modificação dos fatores de risco. O desenvolvimento de moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, tal como o Tamoxifeno, resultou em aumento de sobrevida em pacientes com o diagnóstico e redução da ocorrência primária em pacientes de alto risco (FISHER *et al.*, 1998; 2005). Tamoxifeno foi a primeira droga aprovada pelo FDA norte-americano para o uso

preventivo do câncer de mama em mulheres de alto risco. Metanálise de estudos clínicos em prevenção primária com tamoxifeno demonstrou uma redução geral da incidência de câncer de mama de 38%; e de 48% para tumores com expressão de estrógeno (CUZICK *et al.*, 2003). No entanto, esse tipo de prevenção deve ser reservado para pacientes de risco moderado a alto, devido aos riscos associados ao tratamento (câncer de endométrio e eventos tromboembólicos).

Novas terapias têm sido desenvolvidas na tentativa de atuar especificamente sobre as rotas metabólicas de pacientes com mutações nos genes *BRCA*. A inibição da enzima PARP1 (*Poly-Adenosine Diphosphate-Ribose Polymerase 1*), responsável pelos reparos das quebras no DNA, facilita o processo de apoptose de células tumorais que não expressam as proteínas BRCA1 e BRCA2, estimulando a morte da célula tumoral. Estudos de Fase I e II estão em andamento e a combinação de inibidores da PARP1 a agentes citotóxicos quimioterápicos não parece aumentar o perfil de efeitos adversos (HAY *et al.*, 2005; PLUMMER, 2006).

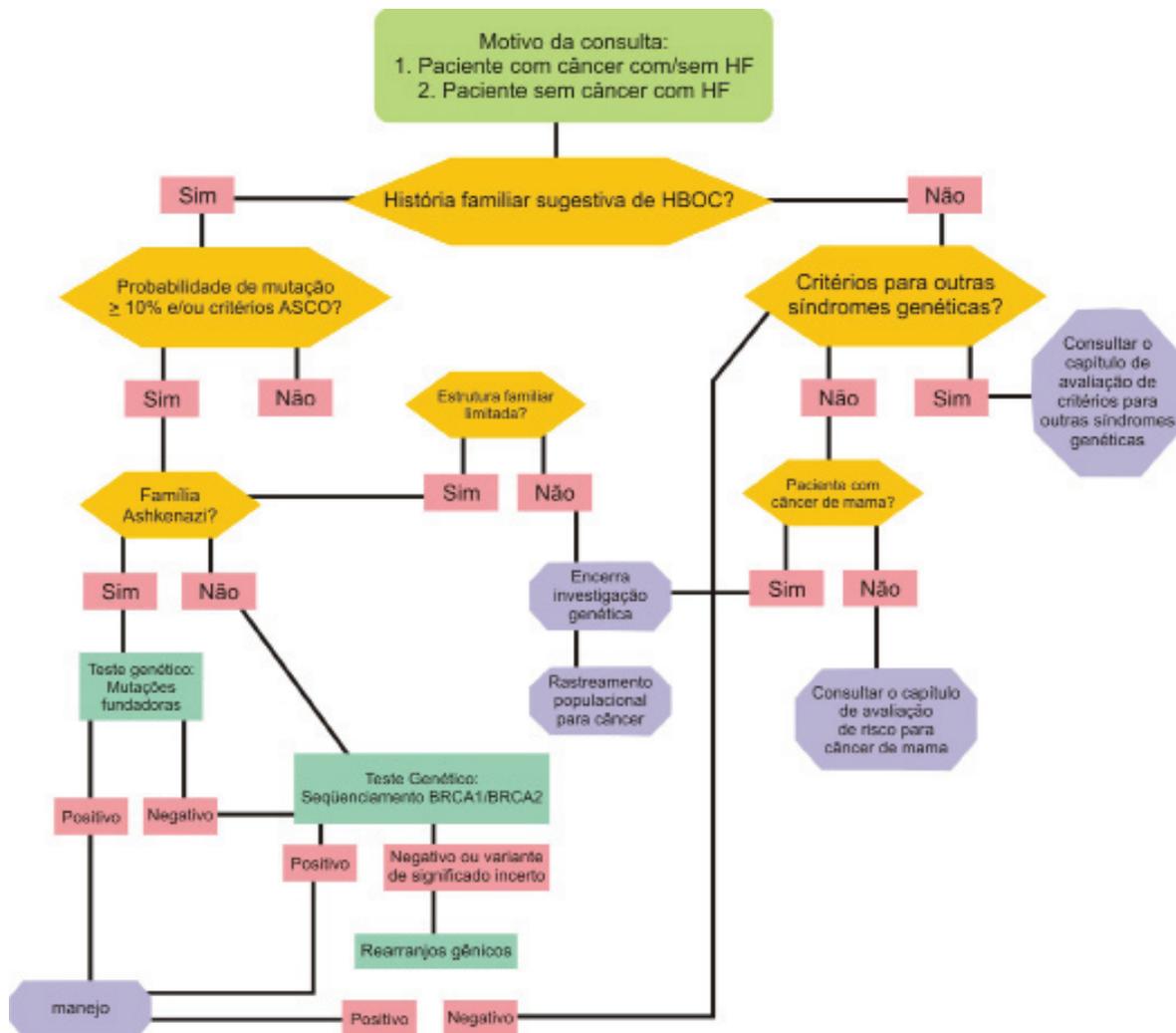


Figura 11.1- Avaliação de pacientes com suspeita de HBOC

REFERÊNCIAS

ANTONIOU, A.C.; PHAROAH, P.P.D.; SMITH, P.; EASTON, D.F. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. **British Journal of Cancer**, vol. 91, p.1580-1590, 2004.

BATZER, A.M. e DEININGER, P.L. Alu repeats and human Genomic Diversity. **Nature Reviews in Genetics**, vol. 3, p.370-379, 2002.

BERRY, D.A.; IVERSEN, E.S. Jr.; GUDBJARTSSON, D.F.; HILLER, E.H.; GARBER, J.E.; PESHKIN, B.N.; LERMAN, C.; WATSON, P.; LYNCH, H.T.; HILSENBECK, S.G.; RUBINSTEIN, W.S.; HUGHES, K.S.; PARMIGIANI, G.; HILLER, E.H.; GARBER, J.E. BRCAPRO Validation, Sensitivity of Genetic Testing of *BRCA1/BRCA2*, and Prevalence of Other Breast Cancer Susceptibility Genes. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 20, p. 2701-2712, 2002.

BODMER, D.; LIGTENBERG, M.J.; VAN DER HOUT, A.H.; GLOUDEMANS, S.; ANSINK, K.; OOSTERWIJK, J.C.; HOOGERBRUGGE, N. Optimal selection for *BRCA1* and *BRCA2* mutation testing using a combination of 'easy to apply' probability models. **British Journal of Cancer**, vol. 95, p.757-762, 2006.

COUCH, F.J.; DESHANO, M.L.; BLACKWOOD, M.A.; CALZONE, K.; STOPFER, J.; CAMPEAU, L.; GANGULY, A.; REBBECK, T.; WEBER, B.L. *BRCA1* mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, vol. 336, p.1409-1415, 1997.

COSTA, E.C.; VARGAS, F.R.; MOREIRA, A.S.; LOURENÇO, J.J.; CALEFFI, M.; ASHTON-PROLLA, P.; MOREIRA, M.A.M. Founder effect of the *BRCA1* 5382insC mutation in Brazilian patients with hereditary breast ovary cancer syndrome. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, vol. 184, p.62-66, 2008.

CUZICK, J.; POWLES, T.; VERONESI, U.; FORBES, J.; EDWARDS, R.; ASHLEY, S.; BOYLE, P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. **Lancet**, vol. 361, p.296-300, 2003.

DOMCHEK, S.M.; EISEN, A.; CALZONE, K.; STOPFER, J.; BLACKWOOD, A.; WEBER, B.L. Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 21, p.593-601, 2003.

EASTON, D.F.; FORD, D.; BISHOP, D.T. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1* mutation - Consortium. **American Journal of Human Genetics**, vol. 56, p.265-271, 1995.

ECCLES, D.M. Genetic testing for *BRCA1* mutation in the UK. **Lancet**, vol. 361, p.178-179, 2003.

EISINGER, F.; NOGUÈS, C.; BIRNBAUM, D.; JACQUEMIER, J.; SOBOL, H. *BRCA1* and medullary breast cancer. **Journal of the American Medical Association**, vol. 280, p.1227-1228, 1998.

EVANS, D.G.; VANS, D.G.; ECCLES, D.M.; RAHMAN, N.; YOUNG, K.; BULMAN, M.; AMIR, E.; SHENTON, A.; HOWELL, A.; LALLOO, F. A new scoring system for the chances of identifying a *BRCA1/2* mutation outperforms existing models including BRCAPRO. **Journal of Medical Genetics**, vol. 41, p.474-480, 2004.

EVANS, D.G.; LALLOO, F.; WALLACE, A.; RAHMAN, N. Update on the Manchester Scoring System for *BRCA1* and *BRCA2* testing. **Journal of Medical Genetics**, vol. 42, p.e39, 2005.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; REDMOND, C.K.; KAVANAH, M.; CRONIN, W.M.; VOGEL, V.; ROBIDOUX, A.; DIMITROV, N.; ATKINS, J.; DALY, M.; WIEAND, S.; TAN-CHIU, E.; FORD, L.; WOLMARK, N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 90, p.1371-1388, 1998.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; CECCHINI, R.S.; CRONIN, W.M.; ROBIDOUX, A.; BEVERS, T.B.; KAVANAH, M.T.; ATKINS, J.N.; MARGOLESE, R.G.; RUNOWICZ, C.D.; JAMES, J.M.; FORD, L.G.; WOLMARK, N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 97, p.1652-1662, 2005.

FRANK, T.S.; DEFFENBAUGH, A.M.; REID, J.E.; HULICK, M.; WARD, B.E.; LINGENFELTER, B.; GUMPPER, K.L.; SCHOLL, T.; TAVTIGIAN, S.V.; PRUSS, D.R.; CRITCHFIELD, G.C. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: Analysis of 10,000 individuals. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 20, p.1480-1490, 2002.

GILBERT, F.J. Should we use MRI to screen women at high-risk of breast cancer? **Cancer Imaging**, vol. 5, p.32-38, 2005.

GOMES, M.C.; COSTA, M.M.; BOROJEVIC, R.; MONTEIRO, A.N.; VIEIRA, R.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J.; LI, S.; ROYER, R.; ZHANG, S.; NAROD, S.A. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Research Treatment**, vol. 103, p.349-353, 2007.

HARTMAN, C.; JOHN, A.L.; KLAES, R.; HOFMANN, W.; BIELEN, R.; KOEHLER, R.; JANSSEN, B.; BARTRAM, C.R.; ARNOLD, N.; ZSCHOCKE, J. Large *BRCA1* gene deletions are found in 3% of German high-risk breast cancer families. **Human Mutation**, vol. 24, p.534, 2004.

HAY, T.; JENKINS, H.; SANSOM, O.J.; MARTIN, N.M.; SMITH, G.C.; CLARKE, A.R. Efficient deletion of normal *BRCA2*-deficient intestinal epithelium by poly(ADP ribose) polymerase inhibition models potential prophylactic therapy. **Cancer Research**, vol. 65, p.10145-10148, 2005.

HODGSON, S.V.; FOULKES, W.D.; ENG, C.; MAHER, E. **A Practical Guide to Human Cancer Genetics**, New York: Cambridge University Press, 2007.

HOGERVORST, F.B.; NEDERLOF, P.M.; GILLE, J.J.; MCELGUNN, C.J.; GRIPPELING, M.; PRUNTEL, R.; REGNERUS, R.; VAN WELSEN, T.; VAN SPAENDONK, R.; MENKO, F.H.; KLUIJT, I.; DOMMERING, C.; VERHOEF, S.; SCHOUTEN, J.P.; VAN'T VEER, L.J.; PALS, G. Large genomic deletions and duplications in the *BRCA1* gene identified by a novel quantitative method. **Cancer Research**, vol. 63, p.1449-1453, 2003.

KRAMER, J.L.; VELAZQUEZ, I.A.; CHEN, B.E.; ROSENBERG, P.S.; STRUEWING, J.P.; GREENE, M.H. Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long-term follow-up of *BRCA1* mutation carriers. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 23, p.8629-8635, 2005.

LAHTI-DOMENICI, J.; RAPAKKO, K.; PÄÄKKÖNEN, K.; ALLINEN, M.; NEVANLINNA, H.; KUJALA, M.; HUUSKO, P.; WINQVIST, R. Exclusion of large deletions and other rearrangements in *BRCA1* and *BRCA2* in Finnish breast and ovarian cancer families. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, vol. 129, p.120-123, 2001.

LINDOR, N.M.; MCMASTER, M.L.; LINDOR, C.J.; GREENE, M.H. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes, second edition. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, vol. 38, p.1-98, 2008.

MACHADO, P.M.; BRANDÃO, R.D.; CAVACO, B.M.; EUGÉNIO, J.; BENTO, S.; NAVE, M.; RODRIGUEZ, P.; FERNANDES, A.; VAZ, F. Screening for *BRCA2* rearrangement in High - Risk Breast/Ovarian Cancer Families: Evidence for Founder Effect and Analysis of Associated Phenotypes. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 25, p.2027-2034, 2007.

MEIJERS-HEIJBOER, H.; VAN GEEL, B.; VAN PUTTEN, W.L.; HENZEN-LOGMANS, S.C.; SEYNAEVE, C.; MENKE-PLUYMERS, M.B.; BARTELS, C.C.; VERHOOG, L.C.; VAN DEN OUWELAND, A.M.; NIERMEIJER, M.F.; BREKELMANS, C.T.; KLIJN, J.G. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. **New England Journal of Medicine**, vol. 345, p.159-164, 2001.

MIKI, Y.; SWENSEN, J.; SHATTUCK-EIDENS, D.; FUTREAL, P.A.; HARSHMAN, K.; TAVTIGIAN, S.; LIU, Q.; COCHRAN, C.; BENNET, L.M.; DING, W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. **Science**, vol. 266, p.66-71, 1994.

MONTAGNA, M.; DALLA PALMA, M.; MENIN, C.; AGATA, S.; DE NICOLO, A.; CHIECO-BIANCHI, L.; D'ANDREA, E. Genomic rearrangements account for more than one-third of the *BRCA1* mutations in northern Italian breast/ovarian cancer families. **Human Molecular Genetics**, vol. 12, p.1055-1061, 2003.

NAROD, S.A. e FOULKES, W.D. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. **Nature Reviews on Cancer**, vol. 4, p.665-676, 2004.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. URL: www.nccn.org,

OFFIT, K. The common hereditary cancers. *In*: **Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management**. New York: Wiley-Liss, 1998.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

PAYNE, S.R.; NEWMAN, B.; KING, M.C. Complex Germline Rearrangement of *BRCA1* associated with breast and ovarian cancer. **Genes, Chromosomes and Cancer**, vol. 29, p.58-62, 2000.

PLUMMER, E.R. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in cancer. **Current Opinion in Pharmacology**, vol. 6, p.364-368, 2006.

PREISLER-ADAMS, S.; SCHÖNBUCHNER, I.; FIEBIG, B.; WELLING, B.; DWORNICZAK, B.; WEBER, B.H. Gross rearrangements in *BRCA1* but not *BRCA2* play a notable role in predisposition to breast and ovarian cancer in high-risk families of German origin. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, vol. 168, p.44-49, 2006.

ROBSON, M.E. e OFFIT, K. Breast MRI for women with hereditary cancer risk. **Journal of the American Medical Association**, vol. 292, p.1368-1370, 2004.

ROUKOS, D.H. e BRIASOULIS, E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. **Nature Clinical Practice Oncology**, vol. 4, p.578-590, 2007.

SCOTT, C.L.; JENKINS, M.A.; SOUTHEY, M.C.; DAVIS, T.A.; LEARY, J.A.; EASTON, D.F.; PHILLIPS, K.A.; HOPPER, J.L. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* estimated from multiple case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. **Human Genetics**, vol. 112, p.542-551, 2003.

SHATTUCK-EIDENS, D.; OLIPHANT, A.; MCCLURE, M.; MCBRIDE, C.; GUPTA, J.; RUBANO, T.; PRUSS, D.; TAVTIGIAN, S.V.; TENG, D.H.; ADEY, N.; STAEBELL, M.; GUMPPER, K.; LUNDSTROM, R.; HULICK, M.; KELLY, M.; HOLMEN, J.; LINGENFELTER, B.; MANLEY, S.; FUJIMURA, F.; LUCE, M.; WARD, B.; CANNON-ALBRIGHT, L.; STEELE, L.; OFFIT, K.; THOMAS, A.; *et al.* *BRCA1* sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: Risk factor analysis and implications for genetic testing. **Journal of the American Medical Association**, vol. 278, p.1242-1250, 1997.

SCHOUTEN, L.J.; DE RIJKE, J.M.; HUVENEERS, J.A.; VERBEEK, A.L. Rising incidence of breast cancer after completion of the first prevalent round of the breast cancer screening programme. **Journal of Medical Screening**, vol. 9, p120-124, 2002.

STATEMENT OF AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Genetic testing for cancer susceptibility. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 14, p.1730-1736, 1996.

THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 91, p.1310-1316, 1999.

THOMASSEN, M.; GERDES, A.M.; CRUGER, D.; JENSEN, P.K.; KRUSE, T.A. Low frequency of large genomic rearrangements of *BRCA1* and *BRCA2* in western Denmark. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, vol. 168, p.168-171, 2006.

THOMPSON, D. e EASTON, D.F. Cancer Incidence in *BRCA1* mutation carriers. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 94, p.1358-1365, 2002.

TONIN, P.; WEBER, B.; OFFIT, K.; COUCH, F.; REBBECK, T.R.; NEUHAUSEN, S.; GODWIN, A.K.; DALY, M.; WAGNER-COSTALOS, J.; BERMAN, D.; GRANA, G.; FOX, E.; KANE, M.F.; KOLODNER, R.D.; KRAINER, M.; HABER, D.A.; STREWING, J.P.; WARNER, E.; ROSEN, B.; LERMAN, C.; PESHKIN, B.; NORTON, L.; SEROVA, O.; FOULKES, W.D.; GARBER, J.E.; *et al.* Frequency of recurrent *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. **Nature Medicine**, vol. 2, p.1179-1183, 1996.

TOURNIER, I.; PAILLERETS, B.B.; SOBOL, H.; STOPPA-LYONNET, D.; LIDEREAU, R.; BARROIS, M.; MAZOYER, S.; COULET, F.; HARDOUIN, A.; CHOMPRET, A.; LORTHOLARY, A.; CHAPPUIS, P.; BOURDON, V.; BONADONA, V.; MAUGARD, C.; GILBERT, B.; NOGUES, C.; FRÉBOURG, T.; TOSI, M. Significant contribution of germline *BRCA2* rearrangements in male breast cancer families. **Cancer Research**, vol. 64, p.8143-8147, 2004.

WALSH, T.; CASADEI, S.; COATS, K.H.; SWISHER, E.; STRAY, S.M.; HIGGINS, J.; ROACH, K.C.; MANDELL, J.; LEE, M.K.; CIERNIKOVA, S.; FORETOVA, L.; SOUCEK, P.; KING, M.C. Spectrum of Mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in Families at High Risk of Breast Cancer. **Journal of the American Medical Association**, vol. 295, p.1379-1388, 2006.

WEITZEL, J.N.; LAGOS, V.I.; CULLINANE, C.A.; GAMBOL, P.J.; CULVER, J.O. Limited family structure and *BRCA* gene mutation status in single cases of breast cancer. **Journal of the American Medical Association**, vol. 297, p.2587-2595, 2007.

WOODWARD, A.M.; DAVIS, T.A.; SILVA, A.G.; KIRK, J.A. LEARY, J.A. Large genomic rearrangements of both *BRCA2* and *BRCA1* are a feature of the inherited breast/ovarian cancer phenotype in selected families. **Journal of Medical Genetics**, vol. 42, p.e31, 2005.

ZIEGLER, L.D. e KROLL, S.S. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. **American Journal of Clinical Oncology**, vol. 14, p.451-454, 1991.

12- OUTRAS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA

Jamile Abud^a, Patricia Ashton-Prolla^{b,c} e Patricia Izetti Ribeiro^d

^aPrograma de Pós-Graduação em Medicina em Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^bDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^cServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^dFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SÍNDROMES DE CÂNCERES DE MAMA E CÓLON HEREDITÁRIOS

Embora não haja consenso sobre a real existência de uma síndrome de predisposição hereditária aos cânceres de mama e cólon, ela foi descrita por MEIJERS-HEIJBOER *et al.* (2003), e posteriormente relatada também por outros autores como síndrome HBCC (do inglês *Hereditary Breast and Colorectal Cancer*; MIM +604373) (LIPTON *et al.*, 2002; SCHMIDT *et al.*, 2007). Estes autores associam a síndrome a mutações germinativas de baixa penetrância no gene *CHEK2*, um gene supressor de tumor composto de 15 éxons, localizado na região cromossômica 22q12.1. O *CHEK2* codifica uma proteína quinase envolvida no controle dos pontos de checagem do ciclo celular, é ortólogo aos genes *Cds1* e *Rad53* de *Schizosaccharomyces pombe* e *Saccharomyces cerevisiae*, respectivamente. Esta proteína é ativada através de fosforilação por *ATM* em resposta a danos de dupla fita no DNA. Depois de ativada, a proteína *CHEK2* atua no controle do ciclo celular e no reparo do DNA através da fosforilação de proteínas como P53, Cdc25C, Cdc25A e BRCA1, que promovem uma parada no ciclo celular e ativação dos mecanismos de reparo (SCHUTTE *et al.*, 2003).

O diagnóstico clínico da síndrome HBCC é feito através da análise de heredograma e segue critérios específicos, contemplados com a história familiar de tumores e confirmada por laudos anatomopatológicos (Quadro 12.1).

Quadro 12.1 - Critérios para o diagnóstico clínico da síndrome HBCC

Critérios de MEIJERS-HEIJBOER <i>et al.</i> (2003)
<p>Pelo menos dois indivíduos com câncer de mama, familiares em 1º ou 2º graus, com pelo menos um diagnóstico < 60 anos e:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pelo menos um indivíduo com câncer de mama e de cólon diagnosticados em qualquer idade ou 2. Pelo menos um indivíduo com câncer colorretal < 50 anos, familiares de 1º ou 2º grau de um indivíduo com câncer de mama ou 3. Pelo menos dois indivíduos com câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade e pelo menos um familiar em 1º ou 2º graus com câncer de mama

Crítérios de NASEEM et al. (2006)

1. Probando com câncer de mama e câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade e um caso adicional de câncer de mama ou câncer colorretal em um familiar em 1º ou 2º graus ou
2. Probando com câncer colorretal < 50 anos, com um familiar de 1º ou 2º graus com câncer de mama < 50 anos ou com pelo menos dois familiares de 1º ou 2º graus com câncer de mama ou
3. Pelo menos dois pacientes com câncer colorretal diagnosticados em qualquer idade, com pelo menos um familiar de 1º ou 2º graus diagnosticado com câncer de mama < 50 anos ou com, pelo menos, dois familiares de 1º ou 2º graus diagnosticados com câncer de mama

A maioria dos relatos que associa a síndrome HBCC ao gene *CHEK2* descreve uma mutação frequente no éxon 10 (1100delC). SCHMIDT *et al.* (2007), em um estudo de prevalência desta mutação na linhagem germinativa em mulheres holandesas diagnosticadas com câncer de mama invasivo antes dos 50 anos, observaram uma ocorrência em 3,7% dos casos. Portadoras da mutação tiveram risco duas vezes maior de desenvolver um segundo câncer de mama e menor tempo de sobrevida livre de recorrência. WEISHER *et al.* (2008) através de uma meta-análise concluíram que a mutação 1100delC em *CHEK2* é claramente associada a um risco três a cinco vezes maior para o desenvolvimento de câncer de mama.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O diagnóstico molecular de indivíduos com critérios clínicos para a síndrome HBCC inicia-se pelo rastreamento para a mutação 1100delC no éxon 10, comum em algumas populações, embora sua prevalência na população brasileira não tenha sido ainda definida. Para evitar amplificação de pseudogenes, a técnica preferida para identificação da mutação 1100delC é PCR de longo alcance seguido de sequenciamento, embora também possam ser usadas técnicas como DHPLC seguido de sequenciamento para confirmação (SODHA *et al.*, 2003). Se o resultado da investigação inicial for negativo, pode-se investigar mutações no restante da sequência codificadora de *CHEK2*, ou em regiões de transição éxon-intron, já que outras variantes alélicas foram descritas em associação com câncer (p.ex. IVS2+1G-A, I157T, S428F). Algumas famílias com o fenótipo da Síndrome de Li-Fraumeni e suas variantes apresentam mutações germinativas no gene *CHEK2*, inclusive 1100delC (BELL *et al.*, 1999; VAHTERISTO *et al.*, 2001).

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS; PJS (POLIPOSIS, HAMARTOMATOUS INTESTINAL POLYPS-AND-STOPS SYNDROME)

A Síndrome de Peutz-Jeghers (MIM #175200) é caracterizada pela associação de pólipos gastrointestinais e a presença de pigmentação mucocutânea característica. Os pólipos hamartomatosos são mais comuns no intestino delgado (principalmente jejuno), mas podem ocorrer, também, no estômago e intestino grosso. A hiperpigmentação mucocutânea apresenta-se como máculas azuladas a castanho escuro em torno da boca, mucosa oral,

olhos, dedos e região perianal.

A síndrome é transmitida com padrão de herança autossômica dominante e está associada a mutações germinativas no gene *STK11* (*LKB1*), localizado na região cromossômica 19p13.3. Portadores de mutações têm um risco cumulativo vital aumentado para câncer colorretal, gástrico, pancreático, mamário e ovariano. As mulheres têm, ainda, uma frequência aumentada de tumores benignos de ovário, especialmente tumores de cordões sexuais com túbulos anulares e câncer do cérvix uterino. Os homens podem ocasionalmente desenvolver tumor de células de Sertoli calcificante, associado a ginecomastia (LIM *et al.*, 2003; 2004).

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos. Naqueles com fenótipo clássico, o resultado molecular é positivo para mutações no gene *STK11* em 100% dos casos. Nos casos sem história familiar, mutações são encontradas em até 90% dos casos. Alguns critérios foram propostos para o diagnóstico clínico (GIARDIELLO *et al.*, 1987) e estão descritos no Quadro 12.2. Das mutações já detectadas, foram descritas, além de alterações pontuais, grandes deleções e duplicações (ARETZ *et al.*, 2005). Dessa forma, o diagnóstico molecular deve considerar, além do rastreamento por mutações pontuais, a combinação de técnicas como o MLPA® (*Multiplex Ligand-dependent Probe Amplification*) para a pesquisa de rearranjos gênicos.

Quadro 12.2 - Critérios para o diagnóstico clínico da Síndrome de Peutz-Jeghers

1. Indivíduos com diagnóstico histopatológico de hamartoma confirmado (dois ou mais dos seguintes)
 - 1.1. História familiar consistente com herança autossômica dominante
 - 1.2. Hiperpigmentação mucocutânea
 - 1.3. Polipose em intestino delgado
2. Indivíduos sem história familiar de Síndrome de Peutz-Jeghers
 - 2.1. diagnóstico depende da presença de 2 ou mais pólipos hamartomatosos do tipo Peutz-Jeghers
3. Indivíduo com parentes em 1º grau com Síndrome de Peutz-Jeghers
 - 3.1. a presença de hiperpigmentação mucocutânea é suficiente para o diagnóstico clínico

O tipo de rastreamento mais adequado para pacientes com Síndrome de Peutz-Jeghers ainda não foi estabelecido. Endoscopia digestiva alta e colonoscopia com polipectomia devem ser realizadas quando sintomas gastrointestinais estão presentes. A cirurgia tem sido recomendada para a ressecção de pólipos sintomáticos ou maiores que 1,5 cm. A literatura sugere como medidas de rastreamento e acompanhamento (TOMLINSON e HOULSTON, 1997):

- 1) Endoscopia Digestiva Alta com frequência anual a partir dos 10 anos (ou antes dos 10 anos na presença de sintomas sugestivos) e ressecção de qualquer pólipos maior do que 1 mm;
- 2) rastreamento do intestino delgado com endoscopia a partir dos 10 anos;
- 3) colonoscopia de três em três anos a partir dos 25 anos e ressecção de qualquer pólipos maior do que 1 mm;

- 4) mamografia a partir dos 25 anos;
- 5) ecografias abdominal e pélvica anuais, a partir dos 25 anos;
- 6) exame do colo de útero anual, a partir dos 20 anos de idade;
- 7) exame anual dos testículos, a partir dos 10 anos.

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO

A síndrome de câncer gástrico difuso é transmitida com padrão de herança autossômica dominante e está associada a mutações germinativas no gene *CDH1* (MIM +192090), localizado na região cromossômica 16q22.1 e que codifica a molécula de adesão E-caderina. Mutações neste gene têm sido descritas em 30%-50% das famílias com a síndrome (GUILFORD *et al.*, 1998). Os critérios para o diagnóstico clínico inicialmente estabelecidos pelo *International Gastric Cancer Consortium* e revisados por BROOKS-WILSON *et al.* (2004) estão descritos no Quadro 12.3.

Quadro 12.3 - Critérios para o diagnóstico clínico para Câncer Gástrico Difuso Hereditário

Pelo menos um dos seguintes critérios (Revisados por BROOKS-WILSON *et al.*, 2004)

1. Dois ou mais casos de câncer gástrico na família, com, pelo menos, um caso de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos
2. Três ou mais casos de câncer gástrico na família, em qualquer idade, com, pelo menos, um caso de câncer gástrico difuso
3. Indivíduo diagnosticado com câncer gástrico difuso antes dos 45 anos
4. Indivíduo com câncer gástrico difuso e carcinoma lobular de mama
5. Um indivíduo com câncer gástrico difuso e outro com carcinoma lobular de mama
6. Um indivíduo com câncer gástrico difuso e outro com câncer colorretal com histologia do tipo anel de sinete

Em indivíduos afetados, a maioria dos diagnósticos de câncer gástrico é feita antes dos 40 anos de idade. O risco cumulativo vital de desenvolver esse tumor é de 67% em homens e 83% em mulheres (PHARAOH *et al.*, 2001). Mulheres afetadas têm um risco cumulativo vital de 40% de desenvolver carcinoma lobular de mama (KELLER *et al.*, 1999; SCHRADER *et al.*, 2008). O diagnóstico molecular é feito por sequenciamento dos 16 éxons do gene *CDH1*.

O rastreamento de indivíduos de alto risco com gastroscopia anual é controverso devido à alta taxa de resultados falso-negativos. Dessa forma, a gastrectomia profilática deve ser considerada para a redução de risco nos indivíduos portadores de mutação em *CDH1*. Uma alternativa para pacientes que recusam a cirurgia inclui o rastreamento por cromoscopia com azul de metileno ou vermelho congo (SHAW *et al.*, 2005). Em mulheres está indicado o rastreamento mamário com ressonância nuclear magnética (RNM),

que apresenta maior sensibilidade para detecção de carcinomas lobulares (SCHELFOUT *et al.*, 2004).

Em indivíduos assintomáticos sem mutações germinativas detectáveis em *CDH1*, mas com história familiar de câncer gástrico, sugere-se erradicação de *H. pylori* e endoscopias de rastreamento a cada 1-2 anos, dependendo dos casos e idades ao diagnóstico na família (HODGSON *et al.*, 2007).

SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN

A Síndrome de Saethre-Chotzen (MIM #101400), transmitida com padrão de herança autossômica dominante, é caracterizada por craniossinostose, assimetria facial, braquicefalia, sindactilia parcial e blefaroptose (BARTSOCAS *et al.*, 1970; FRIEDMAN *et al.*, 1977; KREIBORG *et al.*, 1972; PANTKE *et al.*, 1975). É considerada uma das síndromes de craniossinostose mais comuns, ocorrendo em um a cada 25.000-50.000 nascidos vivos. O diagnóstico é geralmente clínico e, em alguns casos, se observa uma translocação cromossômica envolvendo o braço curto do cromossomo 7. Mutações germinativas no gene *TWIST1* são identificadas em 46%-80% dos indivíduos afetados (JOHNSON *et al.*, 1998; PAZNEKAS *et al.*, 1998).

O gene *TWIST1*, localizado na região cromossômica 7p21, codifica a proteína TWIST1, que pertence a uma família de reguladores transcricionais com motivo característico “hélice-alça-hélice”, e atua na ligação ao DNA (EL GHOUZZI *et al.*, 1997; HOWARD *et al.*, 1997; ROSE *et al.*, 1997).

SAHLIN *et al.* (2007), analisando 15 famílias portadoras da Síndrome de Saethre-Chotzen, verificaram que 52% das 29 mulheres afetadas com idade superior a 25 anos haviam desenvolvido câncer de mama e que nove haviam sido diagnosticadas antes dos 50 anos de idade. Os autores concluíram que câncer de mama faz parte do fenótipo da síndrome e que *TWIST1* possivelmente é um gene de predisposição ao câncer de mama. A associação de mutações germinativas de *TWIST1* e câncer de mama também foi sugerida por MIRONCHIK *et al.* (2005), que observaram uma associação entre expressão aumentada de *TWIST1* e carcinomas mamários com alto grau de invasão e instabilidade cromossômica. Até o momento, nenhuma diretriz de rastreamento de câncer de mama foi recomendada em mulheres afetadas pela síndrome, embora alguns autores enfatizem a importância do rastreamento mamográfico para detecção precoce de tumores mamários.

SÍNDROME DE ATAXIA-TELANGIECTASIA

A Ataxia-Telangiectasia (MIM #208900), transmitida com padrão de herança autossômica recessiva, é caracterizada por ataxia cerebelar na infância associada à coreoatetose, disartria, anormalidades no movimento ocular, deterioração neurológica progressiva, telangiectasias faciais e conjuntivais, imunodeficiência (especialmente deficiência de IgA), manchas *café-au-lait* e hiperpigmentação da mácula. A síndrome está

associada a mutações no gene *ATM*, localizado no cromossomo 11, região cromossômica 11p22.33.

Indivíduos portadores de mutação no gene *ATM* têm uma extrema sensibilidade à radiação ionizante, com conseqüente aumento no risco de desenvolvimento de múltiplos tumores, principalmente leucemias e linfomas (80% dos casos). Outros tumores descritos em associação com a síndrome incluem melanoma, meduloblastoma, glioma, meningioma, carcinoma basocelular, hepatocarcinoma, disgerminoma de ovário, leiomioma uterino e câncer de mama (FLINT-RICHTER e SADETZKI, 2007; KRAEHN *et al.*, 1995; SPECTOR *et al.*, 1982). Homens adultos, especialmente aqueles com deficiência de IgA, têm um aumento de 70% no risco para câncer gástrico. Apesar de ser uma síndrome autossômica recessiva, mulheres heterozigotas apresentam risco significativamente aumentado (RR igual a 6.8) para câncer de mama em relação às homozigotas para o alelo normal normais (SWIFT *et al.*, 1987).

O diagnóstico da síndrome é clínico e deve ser confirmado por estudo de cariótipo com pesquisa de instabilidade cromossômica. Níveis séricos de alfafetoproteína estão elevados em dois terços dos pacientes.

Os riscos e benefícios de programas de rastreamento intensivo para neoplasias em indivíduos com Ataxia-Telangiectasia não estão estabelecidos. Recomendações de especialistas incluem a prevenção de infecções e uso de imunoglobulinas IV em pacientes com infecções severas repetitivas. Rastreamento periódico de neoplasias hematológicas com hemograma e exames de imagem do trato gastrointestinal em caso de sintomas foram sugeridos. Exposição à radiação deve ser evitada ao máximo, incluindo mamografia. Mulheres heterozigotas devem ser acompanhadas com exame clínico e ultrassonográfico anual das mamas a partir dos 30 anos de idade, considerando-se, também, o rastreamento por ressonância nuclear magnética (LINDOR e GREENE, 1998; THOMPSON *et al.*, 2005).

REFERÊNCIAS

ARETZ, S.; STIENEN, D.; UHLHASS, S.; LOFF, S.; BACK, W.; PAGENSTECHER, C.; MCLEOD, D.R.; GRAHAM, G.E.; MANGOLD, E.; SANTER, R.; PROPPING, P.; FRIEDL, W. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. **Human Mutation**, vol. 26, p.513-519, 2005.

BARTSOCAS, C.S.; WEBER, A.L.; CRAWFORD, J.D. Acrocephalosyndactyly type III: Chotzen's syndrome. **Journal of Pediatrics**, vol. 77, p.267-272, 1970.

BELL, D.W.; VARLEY, J.M.; SZYDLO, T.E.; KANG, D.H.; WAHRER, D.C.; SHANNON, K.E.; LUBRATOVICH, M.; VERSELIS, S.J.; ISSELBACHER, K.J.; FRAUMENI, J.F.; BIRCH, J.M.; LI, F.P.; GARBER, J.E.; HABER, D.A. Heterozygous germ line *hCHK2* mutations in Li-Fraumeni syndrome. **Science**, vol. 286, p.2528-2531, 1999.

BROOKS-WILSON, A.R.; KAURAH, P.; SURIANO, G.; LEACH, S.; SENZ, J.; GREHAN, N.; BUTTERFIELD, Y.S.; JEYES, J.; SCHINAS, J.; BACANI, J.; KELSEY, M.; FERREIRA, P.; MACGILLIVRAY, B.; MACLEOD, P.; MICEK, M.; FORD, J.; FOULKES, W.; AUSTRALIE, K.; GREENBERG, C.; LAPOINTE, M.; GILPIN, C.; NIKKEL, S.; GILCHRIST, D.; HUGHES, R.; JACKSON C.E.; MONAGHAN, K.G.; OLIVEIRA, M.J.; SERUCA, R.; GALLINGER, S.; CALDAS, C.; HUNTSMAN, D. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. **Journal of Medical Genetics**, vol. 41, p.508-517, 2004.

EL GHOZZI, V.; LE MERRER M.; PERRIN-SCHMITT, F.; LAJEUNIE, E.; BENIT, P.; RENIER, D.; BOURGEOIS, P.; BOLCATO-BELLEMIN, A.L.; MUNNICH, A.; BONAVENTURE, J. Mutations of the *TWIST* gene in the Saethre-Chotzen syndrome. **Nature Genetics**, vol. 15, p.42-46, 1997.

FLINT-RICHTER, P. e SADETZKI, S. Genetic predisposition for the development of radiation-associated meningioma: an epidemiological study. **Lancet Oncology**, vol. 8, p.403-410, 2007.

FRIEDMAN, J.M.; HANSON, J.W.; GRAHAM, C.B.; SMITH, D.W. Saethre-Chotzen syndrome: A broad and variable pattern of skeletal malformations. **Journal of Pediatrics**, vol. 91, p.929-933, 1977.

GIARDELLO, F.M.; WELSH, S.B.; HAMILTON, S.R.; OFFERHAUS, G.J.; GITTELSON, A.M.; BOOKER, S.V.; KRUSH, A.J.; YARDLEY, J.H.; LUK, G.D. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. **New England Journal of Medicine**, vol. 316, p.1511-1514, 1987.

GUILFORD, P.; HOPKINS, J.; HARRAWAY, J.; MCLEOD, M.; MCLEOD, N.; HARAWIRA, P.; TAITE, H.; SCOLAR, R.; MILLER, A.; REEVE, A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. **Nature**, vol. 392, p.402-405, 1998.

HODGSON, S.V.; FOULKES, W.D.; ENG, C.; MAHER, E.R. Gastrointestinal system. *In: A Practical Guide to Human Cancer Genetics*. New York: Cambridge University Press, 2007.

HOWARD, T.D.; PAZNEKAS, W.A.; GREEN, E.D.; CHIANG, L.C.; MA, N.; ORTIZ, D. L.R.I.; GARCIA DELGADO, C.; GONZALEZ-RAMOS, M.; KLINE, A.D.; JABS, E.W. Mutations in

TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. **Nature Genetics**, vol. 15, p.36-41, 1997.

JOHNSON, D.; HORSLEY, S.W.; MOLONEY, D.M.; OLDRIDGE, M.; TWIGG, S.R.; WALSH, S.; BARROW, M.; NJOLSTAD, P.R.; KUNZ, J.; ASHWORTH, G.J.; WALL, S.A.; KEARNEY, L.; WILKIE, A.O. A comprehensive screen for *TWIST* mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. **American Journal of Human Genetics**, vol. 63, p.1282-1293, 1998.

KELLER, G.; VOGELSANG, H.; BECKER, I.; HUTTER, J.; OTT, K.; CANDIDUS, S.; GRUNDEI, T.; BECKER, K.F.; MUELLER, J.; SIEWERT, J.R.; HÖFLER, H. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. **American Journal of Pathology**, vol. 155, p.337-342, 1999.

KRAEHN, G.M.; SCHARTL, M.; PETER, R.U. Human malignant melanoma. A genetic disease? **Cancer**, vol. 75, p.1228-1237, 1995.

KREIBORG, S.; PRUZANSKY, S.; PASHAYAN, H. The Saethre-Chotzen syndrome. **Teratology**, vol. 6, p.287-294, 1972.

LIM, W.; HEARLE, N.; SHAH, B.; MURDAY, V.; HODGSON, S.V.; LUCASSEN A.; ECCLES, D.; TALBOT, I.; NEALE, K.; LIM, A.G.; O'DONOHUE, J.; DONALDSON, A.; MACDONALD, R.C.; YOUNG, I.D.; ROBINSON, M.H.; LEE, P.W.; STOODLEY, B.J.; TOMLINSON, I.; ALDERSON, D.; HOLBROOK, A.G.; VYAS, S.; SWARBRICK, E.T.; LEWIS, A.A.; PHILLIPS, R.K.; HOULSTON, R.S. Further observations on *LKB1/STK11* status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. **British Journal of Cancer**, vol. 89, p.308-313, 2003.

_____; OLSCHWANG, S.; KELLER, J.J.; WESTERMAN, A.M.; MENKO, F.H.; BOARDMAN, L.A.; SCOTT, R.J.; TRIMBATH, J.; GIARDIELLO, F.M.; GRUBER, S.B.; GILLE, J.J.; OFFERHAUS, G.J.; DE ROOIJ, F.W.; WILSON, J.H.; SPIGELMAN, A.D.; PHILLIPS, R.K.; HOULSTON, R.S. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. **Gastroenterology**, vol. 126, p.1788-1794, 2004.

LINDOR, N.M. e GREENE, M.H. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 90, p.1039-1071, 1998.

LIPTON, L.; THOMAS, H.J.; EELES, R.A.; HOULSTON, R.S.; LONGMUIR, M.; DAVISON, R.; HODGSON, S.V.; MURDAY, V.A.; NORBURY, C.G.; TAYLOR, C.; TOMLINSON, I.P. Apparent Mendelian inheritance of breast and colorectal cancer: chance, genetic heterogeneity or a new gene? **Familial Cancer**, vol. 1, p.189-195, 2002.

MEIJERS-HEIJBOER, H.; WIJNEN, J.; VASEN, H.; WASIELEWSKI, M.; WAGNER, A.; HOLLESTELLE, A.; ELSTRODT, F.; VAN DEN BOS, R.; DE SNOO, A.; FAT, G.T.; BREKELMANS, C.; JAGMOHAN, S.; FRANKEN, P.; VERKUIJLEN, P.; VAN DEN OUWELAND, A.; CHAPMAN, P.; TOPS, C.; MÖSLEIN, G.; BURN, J.; LYNCH, H.; KLIN, J.; FOODDE, R.; SCHUTTE, M. The *CHEK2* 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. **American Journal of Human Genetics**, vol. 72, p.1308-1314, 2003.

MIRONCHIK, Y.; WINNARD, P.T.Jr.; VESUNA, F.; KATO, Y.; WILDES, F.; PATHAK, A.P.; KOMINSKY, S.; ARTEMOV, D.; BHUJWALLA, Z.; VAN DIEST, P.; BURGER, H.; GLACKIN, C.; RAMAN, V. *TWIST* overexpression induces *in vivo* angiogenesis and correlates with chromosomal instability in breast cancer. **Cancer Research**, vol. 65, p.10801-10809, 2005.

NASEEM, H.; BOYLAN, J.; SPEAKE, D.; LEASK, K.; SHENTON, A.; LALLOO, F.; HILL, J.; TRUMP, D.; EVANS, D.G. Inherited association of breast and colorectal cancer: limited role of *CHEK2* compared with high-penetrance genes. **Clinical Genetics**, vol. 70, p.388-395, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

PANTKE, O.A.; COHEN, M.M. Jr.; WITKOP, C.J.Jr.; FEINGOLD, M.; SCHAUMANN, B.; PANTKE, H.C.; GORLIN, R.J. The Saethre-Chatzen syndrome. **Birth Defects Original Article Series**, vol. 11, p.190-225, 1975.

PAZNEKAS, W.A.; CUNNINGHAM, M.L.; HOWARD, T.D.; KORF, B.R.; LIPSON, M.H.; GRIX, A.W.; FEINGOLD, M.; GOLDBERG, R.; BOROCHOWITZ, Z.; ALECK, K.; MULLIKEN, J.; YIN, M.; JABS, E.W. Genetic heterogeneity of Saethre-Chatzen syndrome, due to *TWIST* and *FGFR* mutations. **American Journal of Human Genetics**, vol. 62, p.1370-1380, 1998.

PHARAOH, P.D.; GUILFORD, P.; CALDAS, C. International Gastric Cancer Linkage Consortium: Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. **Gastroenterology**, vol. 121, p.348-1353, 2001.

ROSE, C.S.; PATEL, P.; REARDON, W.; MALCOLM, S.; WINTER, R.M. The *TWIST* gene, although not disrupted in Saethre-Chatzen patients with apparently balanced translocations of 7p21, is mutated in familial and sporadic cases. **Human Molecular Genetics**, vol. 6, p.1369-1373, 1997.

SAHLIN, P.; WINDH, P.; LAURITZEN, C.; EMANUELSSON, M.; GRÖNBERG, H.; STENMAN, G. Women with Saethre-Chatzen syndrome are at increased risk of breast cancer. **Genes, Chromosomes and Cancer**, vol. 46, p.656-660, 2007.

SCHELFOUT, K.; VAN GOETHEM, M.; KERSSCHOT, E.; VERSLEGERS, I.; BILTJES, I.; LEYMAN, P.; COLPAERT, C.; THIENPONT, L.; VAN DEN HAUTE, J.; GILLARDIN, J.P.; TJALMA, W.; BUYTAERT, P.; DE SCHEPPER, A. Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. **European Radiology**, vol.14, p.1209-1216, 2004.

SCHMIDT, M.K.; TOLLENAAR, R.A.; DE KEMP, S.R.; BROEKS, A.; CORNELISSE, C.J.; SMIT, V.T.; PETERSE, J.L.; VAN LEEUWEN, F.E.; VAN'T VEER, L.J. Breast Cancer Survival and tumor characteristics in premenopausal women carrying the *CHEK2* 1100delC germline mutation. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 25, p.64-69, 2007.

SCHRADER, K.A.; MASCIARI, S.; BOYD, N.; WIYRICK, S.; KAURAH, P.; SENZ, J.; BURKE, W.; LYNCH, H.T.; GARBER, J.E.; HUNTSMAN, D.G. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. **Familial Cancer**, vol. 7, p.73-82, 2008.

SCHUTTE, M.; SEAL, S.; BARFOOT, R.; MEIJERS-HEIJBOER, H.; WASIELEWSKI, M.; EVANS, D.G.; ECCLES, D.; MEIJERS, C.; LOHMAN, F.; KLIJN, J.; VAN DER OUWELAND, A.; FUTREAL, P.A.; NATHANSON, K.L.; WEBER, B.L.; EASTON, D.F.; STRATTON, M.R.; RAHMAN, N. Breast Cancer Linkage Consortium: Variants in *CHEK2* other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibility. **American Journal of Human Genetics**, vol. 72, p.1023-1028, 2003.

SHAW, D.; BLAIR, V.; FRAMP, A.; HARAWIRA, P.; MCLEOD, M.; GUILFORD, P.; PARRY, S.; CHARLTON, A.; MARTIN, I. Chromoendoscopy surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? **Gut**, vol. 54, p.461-468, 2005.

SODHA, N.; HOULSTON, R.S.; WILLIAMS, R.; YUILLE, M.A.; MANGION, J.; EELES, R.A. A robust method for detecting *CHK2/RAD53* mutations in genomic DNA. **Human Mutation**, vol. 19, p.173-177, 2003.

SPECTOR, B.D.; FILIPOVICH, A.H.; PERRY, G.S.; KERSEY, J.H. Epidemiology of cancer in ataxia telangiectasia. *In: Ataxia Telangiectasia: A Cellular and Molecular Link between Cancer, Neuropathology and Immune Deficiency*. Bridges, B.A.; Harnden, D.G. (editores). Chichester: John Wiley & Sons, 1982.

SWIFT, M.; REITNAUER, P.J.; MORRELL, D.; CHASE, C.L. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. **New England Journal of Medicine**, vol. 316, p.1289-1294, 1987.

THOMPSON, D.; DUEDAL, S.; KIRNER, J.; MCGUFFOG, L.; LAST, J.; REIMAN, A.; BYRD, P.; TAYLOR, M.; EASTON, D.F. Cancer Risks and Mortality in Heterozygous ATM Mutation Carriers. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 97, p.813-822, 2005.

TOMLINSON, I.P. e HOULSTON, R.S. Peutz-Jeghers syndrome. **Journal of Medical Genetics**, vol. 34, p.1007-1011, 1997.

VAHTERISTO, P.; TAMMINEM, A.; KARVINEN, P.; EEROLA, H.; EKLUND, C.; AALTONEN, L.A.; BLOMQUIST, C.; AITTOMÄKI, K.; NEVANLINNA, H. *P53*, *CHK2*, and *CHK1* genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of *CHK2* in inherited cancer predisposition. **Cancer Research**, vol. 61, p.5718-5722, 2001.

WEISHER, M.; BOJESEN, S.E.; ELLERVIK, C.; TYBJAERG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, G. *CHEK2* 1100delC Genotyping for Clinical Assessment of Breast Cancer Risk: Meta-Analyses of 26,000 Patients Cases and 27,000 Controls. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 26, p.542-548, 2008.

13 - ESTIMATIVA DO RISCO CUMULATIVO VITAL DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NÃO AFETADAS POR CÂNCER E COM HISTÓRIA FAMILIAR

Patricia Ashton-Prolla^{a,b,c}, Maira Caleffi^d, Ernestina Aguiar^a, Juliana Giacomazzi^a e Patrícia Izetti Ribeiro^e

^aPrograma de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^bDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^cServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^dAssociação Hospitalar Moinhos de Vento e Núcleo Mama Porto Alegre

^eFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INTRODUÇÃO

Muitos modelos empíricos e estatísticos têm sido criados para estimar o risco de câncer de mama ao longo da vida e auxiliar na decisão sobre medidas de rastreamento e prevenção primária para pacientes assintomáticas (ANTONIOU e EASTON, 2006; EUHUS, 2001; DOMCHEK *et al.*, 2003). A maioria dos modelos desenvolvidos leva em consideração apenas a história familiar de câncer, considerada o fator de risco mais importante para o câncer de mama depois da idade avançada (DUMITRESCU e COTARDA, 2005). No entanto, alguns modelos mais recentes têm considerado também a presença de fatores de risco pessoais associados, como índice de massa corporal (IMC), idade na menarca e na menopausa, uso de terapia de reposição hormonal, etnia e patologias mamárias prévias. Existem, pelo menos, três modelos de estimativa de risco para o desenvolvimento do câncer de mama: Modelo de Gail, as Tabelas de Claus e Modelo de Tyrer-Cuzick. O Quadro 13.1 descreve as variáveis utilizadas nesses três modelos.

MODELO DE GAIL

O Modelo de Gail foi desenvolvido para uso clínico a partir do *Breast Cancer Detection and Demonstration Project*, um programa de rastreamento mamográfico desenvolvido na década de 1970 nos Estados Unidos (GAIL *et al.*, 1989). É amplamente conhecido e utilizado para predição do risco atual (em 5 anos) e do risco cumulativo vital (até os 90 anos de idade) de desenvolver câncer de mama (VERONESI *et al.*, 2002). No entanto, em relação à história familiar, considera somente os casos de câncer de mama em primeiro grau, negligenciando os demais tipos de câncer e graus de parentesco. O modelo não considera a idade ao diagnóstico do câncer de mama nem a história pessoal de neoplasia lobular (EUHUS, 2001; GAIL *et al.*, 1989).

TABELAS DE CLAUS

As Tabelas de Claus foram desenvolvidas com base no estudo *Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)* nos Estados Unidos e são usadas para determinar o risco cumulativo para diversas faixas etárias, de acordo com o número de familiares de primeiro ou segundo grau afetados por câncer de mama e as idades ao diagnóstico (CLAUS *et al.*, 1994; ROSS *et al.*, 1997).

O Modelo de Claus é o que melhor considera a história familiar, porém não inclui na estimativa de risco câncer de mama bilateral, o câncer de mama masculino e o câncer de ovário, e desconsidera todos os outros fatores de risco não relacionados à história familiar, exceto idade da paciente (EUHUS, 2001).

MODELO DE TYRER-CUZICK

Modelo desenvolvido com base no estudo *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS)* no Reino Unido, sendo utilizado para estimar a probabilidade de mutação em *BRCA1* e *BRCA2* e o risco cumulativo vital de câncer de mama, por meio da análise da história familiar e dos fatores de risco hormonais, antropométricos e reprodutivos. É considerado, atualmente, o modelo mais completo e acurado de estimativa de risco. A ferramenta utilizada para estimar o risco é o *IBIS - Breast Cancer Risk Evaluation Tool, RiskFileCalc version 1.0* (AMIR *et al.*, 2003; FASCHING *et al.*, 2007; TYRER *et al.*, 2004).

Quadro 13.1 - Variáveis utilizadas para estimar o risco de desenvolver câncer de mama nos Modelos de Gail, Claus e Tyrer-Cuzick

Variável	Gail	Claus	Tyrer-Cuzick
Informações pessoais			
Idade	X	X	X
Etnia	X		
IMC			X
História reprodutiva			
Menarca	X		X
Nascimento do 1° filho	X		X
Menopausa			X
Doença mamária			
Biópsia de mama	X		X
Hiperplasia atípica	X		X
Carcinoma ductal <i>in situ</i>			X
História familiar de câncer de mama			
1° grau	X	X	X
2° grau		X	X
Idade ao diagnóstico		X	X
Câncer de mama em familiares		X	X
Câncer de ovário			X

Fonte: Modificada de LALLOO *et al.* (2005)

ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO E REDUÇÃO DO RISCO DE CÂNCER

A estimativa de risco de câncer de mama em 5 anos e ao longo da vida é importante para o entendimento da faixa de risco em que se encontra a paciente, uma vez que as condutas de acompanhamento clínico e/ou intervenção sugeridas são distintas para diferentes faixas

(Figura 13.1). Uma vez estimado o risco da paciente, várias opções devem ser consideradas em termos de rastreamento e redução de risco. Embora não exista consenso, a maioria das publicações considera um risco cumulativo vital estimado de 20% como ponto de corte entre mulheres com risco similar à população geral e mulheres com risco moderado para desenvolver câncer de mama (NCCN).

(a) Risco cumulativo vital estimado de câncer de mama similar à população geral (menor do que 20%): recomenda-se seguir as diretrizes de rastreamento populacional para câncer de mama.

(b) Risco cumulativo vital estimado de câncer de mama moderado (maior ou igual a $\geq 20\%$): recomenda-se autoexame mensal, exame clínico das mamas semestral e mamografia anual, 5-10 anos antes da idade ao diagnóstico mais precoce na família ou a partir dos 40 anos de idade, associada a ultrassonografia mamária entre 40-50 anos de idade. Deve-se considerar a realização de ressonância nuclear magnética das mamas intercalada com mamografia (GILBERT, 2005).

(c) Risco cumulativo vital estimado de câncer de mama superior a 40% e/ou preenche critérios para síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama: seguir diretrizes específicas para cada síndrome. Além da intensificação do rastreamento, três diferentes estratégias devem ser consideradas para a redução do risco em pacientes de risco moderado: modificação do estilo de vida, quimioprevenção e cirurgia profilática, abordadas a seguir:

1) Modificação do estilo de vida: estudos recentes sugerem um papel relevante das mudanças nos fatores de risco na ocorrência do câncer de mama. Dessa forma, a adoção de uma dieta adequada com frutas, vegetais e pouca gordura deve ser estimulada, assim como a prática de exercícios e o abandono do uso de álcool (RHODES, 2002).

2) Quimioprevenção: diferentes estudos apresentaram resultados controversos quanto ao uso de moduladores seletivos dos receptores de estrógeno em mulheres de risco moderado para câncer de mama. O maior deles, o estudo *Breast Cancer Prevention Trial (P-1)* (FISHER *et al.*, 1998), demonstrou um claro benefício do uso de tamoxifeno, resultando em redução de 50% no risco de desenvolver câncer de mama, em relação ao grupo placebo. Para pacientes pós-menopáusicas, além do tamoxifeno, uma alternativa seria o emprego de raloxifeno (VOGEL *et al.*, 2006), que apresenta menor risco de desenvolvimento de câncer endometrial e de eventos tromboembólicos. Os estudos que sugeriram benefício da quimioprevenção foram limitados a pacientes com idade maior ou igual do que 35 anos e estimativa de risco de câncer de mama em 5 anos (GAIL *et al.*, 1989,) maior do que ou igual a 1,7%. O tratamento com tamoxifeno ou raloxifeno deve, portanto, ser indicado preferencialmente para pacientes que se incluem nesses critérios.

3) Cirurgia profilática: cirurgias de redução de risco como a mastectomia bilateral e salpingo-ooforectomia devem ser consideradas apenas para mulheres com carcinoma lobular *in situ* da mama, com mutações comprovadas em genes de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou aquelas pertencentes a famílias com critérios clínicos para estas síndromes.

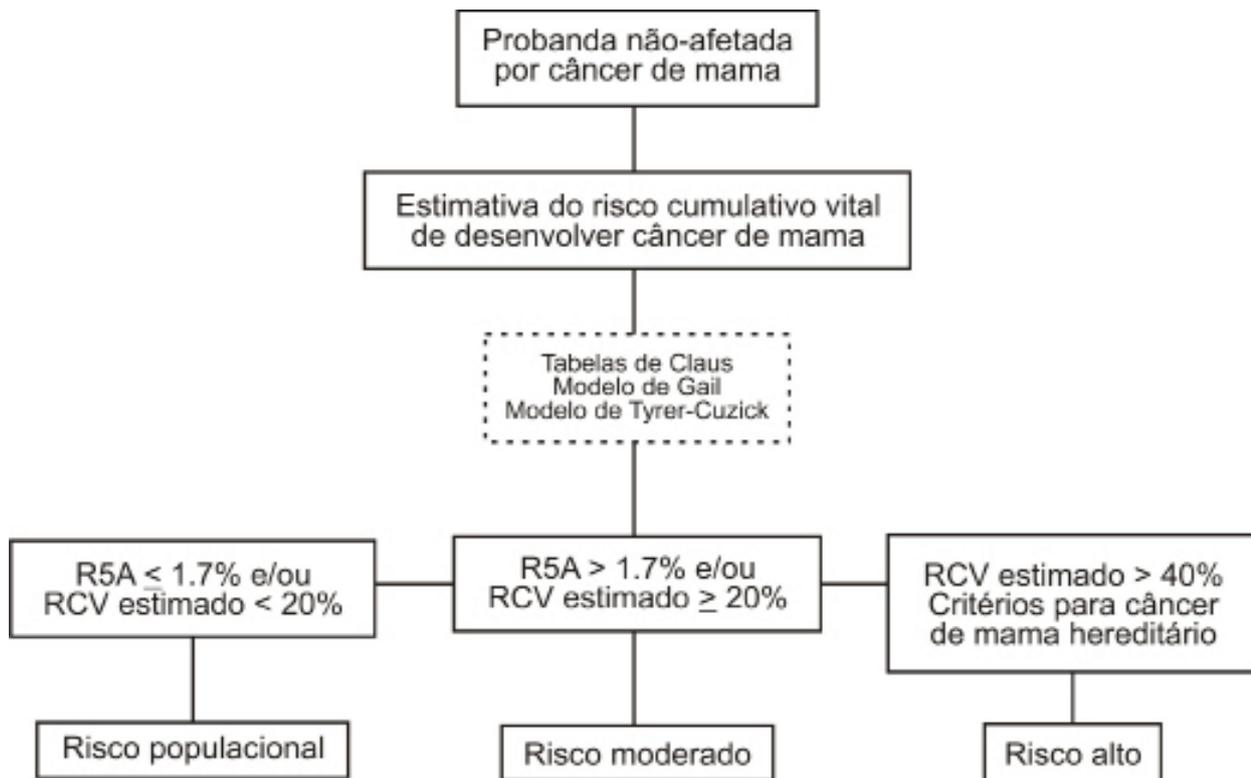


Figura 13.1 - Estimativa de risco em mulheres não afetadas por câncer de mama

*R5A: risco de desenvolver câncer de mama em 5 anos (pelo modelo de Gail);

RCV: risco cumulativo vital de desenvolver câncer de mama. Obs.: Para risco moderado ou alto considerar RCV maior do que ou igual a 20% ou maior do que 40%, estimado por, pelo menos, um dos modelos.

REFERÊNCIAS

AMIR, E.; EVANS, D.G.; SHENTON, A.; LALLOO, F.; MORAN, A.; BOGGIS, C.; WILSON, M.; HOWELL, A. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. **Journal of Medical Genetics**, vol. 40, p.807-814, 2003.

ANTONIOU, A.C. e EASTON, D.F. Risk prediction models for familial breast cancer. **Future Oncology**, vol. 2, p.257-274, 2006.

CLAUS, E.B.; RISCH, N.; THOMPSON, W.D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. **Cancer**, vol. 73, p.643-651, 1994.

DOMCHEK, S.M.; EISEN, A.; CALZONE, K.; STOPFER, J.; BLACKWOOD, A.; WEBER, B.L. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 21, p.593-601, 2003.

DUMITRESCU, R.G. e COTARLA, I. Understanding breast cancer risk- where do we stand in 2005? **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, vol. 9, p.208-221, 2005.

EUHUS, D.M. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. **Breast Journal**, vol. 7, p.224-232, 2001.

FASCHING, P.A.; BANI, M.R.; NESTLE-KRÄMLING, C.; GOECKE, T.O.; NIEDERACHER, D.; BECKMANN, M.W.; LUX, M.P. Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. **European Journal of Cancer Prevention**, vol. 16, p.216-224, 2007.

FISHER, B.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; REDMOND, C.K.; KAVANAH, M.; CRONIN, W.M.; VOGEL, V.; ROBIDOUX, A.; DIMITROV, N.; ATKINS, J.; DALY, M.; WIEAND, S.; TAN-CHIU, E.; FORD, L.; WOLMARK, N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 90, p.1371-1388, 1998.

GAIL, M.H.; BRINTON, L.A.; BYAR, D.P.; CORLE, D.K.; GREEN, S.B.; SCHAIRER, C.; MULVIHILL, J.J. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 81, p.1879-1886, 1989.

GILBERT, F.J. Should we use MRI to screen women at high-risk of breast cancer? **Cancer Imaging**, vol. 5, p.32-38, 2005.

LALLOO, F.; KERR, B.; FRIEDMAN, J.; EVANS, D.G. **Risk assessment and management in cancer genetics**. Oxford: Oxford University Press, 2005.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. URL: www.nccn.org

RHODES, D.J. Identifying and counseling women at increased risk for breast cancer. **Mayo Clinics Proceedings**, vol. 77, p.355-360, 2002.

ROSS, J.A.; SEVERSON, R.K.; DAVIS, S.; STANFORD, J.L.; POTTER, J.D. Seasonal trends in the self-detection of breast cancer: indications from the Cancer and Steroid

Hormone (CASH) study. **Breast Cancer Research and Treatment**, vol. 42, p.187-192, 1997.

TYRER, J.; DUFFY, S.W.; CUZICK, J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. **Statistics in Medicine**, vol. 24, p.1111-1130, 2004.

VERONESI, U.; LUINI, A.; COSTA, A.; ANDREOLI, C. **Mastologia Oncológica**. São Paulo: Editora Medisi, 2002.

VOGEL, V.G.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; CRONIN, W.M.; CECCHINI, R.S. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. **Journal of the American Medical Association**, vol. 295, p.2727-2741, 2006.

14 - SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Maria Isabel Waddington Achatz

Hospital A.C. Camargo

A Síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma síndrome rara de predisposição ao câncer com caráter autossômico dominante com alta penetrância. Estima-se que pacientes com esta síndrome apresentem 50% de chance de desenvolver tumores antes dos 30 anos de idade, comparados a 1% na população geral, e que 90% dos portadores desenvolvam câncer até 70 anos de idade (BIRCH *et al.*, 2001; BOUGEARD *et al.*, 2001). Portadores que desenvolveram tumor na infância são mais suscetíveis ao desenvolvimento de tumores secundários. Observa-se também maior incidência de tumores secundários em regiões tratadas por radioterapia. O risco aparenta ser maior em mulheres, em parte devido ao alto risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Diversos tipos de tumores malignos estão diretamente relacionados a LFS, tais como sarcoma, leucemia, tumores do sistema nervoso central, tumores adrenocorticais e câncer de mama de início em idade jovem (LI e FRAUMENI 1969). Devem-se relacionar, ainda, outros tipos de câncer que são frequentes em famílias com LFS, dentre eles melanoma, tumores de células germinativas, tumores gástricos e tumor de Wilms e, em casos individuais de LFS, outros como pâncreas, pulmão, laringe, próstata e linfomas (Quadro 14.1) (MALKIN *et al.*, 1990). Famílias que não apresentam a expressão completa do fenótipo clássico da síndrome são denominadas Li-Fraumeni *like* (LFL) ou Li-Fraumeni variante (BIRCH *et al.*, 1994; EELES, 1995; CHOMPRET *et al.*, 2002).

Quadro 14.1 - Tumores mais frequentemente associados às LFS e LFL

Tumores infantis	Tumores em adultos	
Sarcoma Leucemia Tumores do sistema nervoso central Carcinoma adreno-cortical Tumor de Wilms	Câncer de Mama Câncer colorretal Câncer gástrico Melanoma Câncer de pâncreas	Câncer de pulmão Câncer de laringe Câncer de próstata Linfoma Tumor de células germinativas

DADOS MOLECULARES

O gene supressor de tumor *TP53*, localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1), com 20 kb e contendo 11 éxons, sendo o primeiro não codificante, é envolvido na LFS e LFL (MALKIN *et al.*, 1990). Este gene codifica a proteína p53. O papel do gene *TP53* na regulação do ciclo celular e sua participação direta no controle da apoptose é determinante, recebendo por isso a denominação de “guardião do genoma” (HAINAUT, 2000). Mutações germinativas do *TP53* foram encontradas em aproximadamente 77% da LFS clássica e entre 40% a 20% das famílias com LFL, podendo chegar a 8% (VARLEY *et al.*, 1997).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico da LFS é definido a partir de paciente índice ou probando que apresentou sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos), associado a um parente em primeiro grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e a outro parente de primeiro ou segundo graus que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade. A LFL é definida pelo diagnóstico no probando de qualquer câncer infantil ou sarcoma, tumor cerebral ou carcinoma adrenocortical em idade jovem (antes dos 45 anos), associado a um parente de primeiro ou segundo graus com câncer típico da síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, câncer de mama, câncer do sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical ou leucemia) em qualquer idade e um parente de primeiro ou segundo graus com qualquer câncer antes dos 60 anos (Quadro 14.2).

Quadro 14.2 - Critérios diagnósticos da LFS e LFL

Clássico Li - Fraumeni	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos) e • Familiar de 1º grau com qualquer câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) e • Familiar de 1º ou 2º graus que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade
LFL- BIRCH	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer na infância ou sarcoma, tumor do sistema nervoso central ou câncer adrenocortical antes dos 45 anos e • Familiar de 1º grau ou 2º grau com câncer típico da LFS (sarcoma, câncer de mama, tumor do sistema nervoso central, câncer adrenocortical ou leucemia) em qualquer idade e • Familiar de 1º ou 2º graus com qualquer câncer antes dos 60 anos
LFL- EELES	<ul style="list-style-type: none"> • LFL-E1 presença de dois familiares de 1º ou 2º graus com câncer típico da LFS em qualquer idade (sarcoma, câncer de mama, tumor SNC, leucemia, câncer adrenocortical, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático) • LFL-E2: sarcoma em qualquer idade no probando com dois dos seguintes tumores (podendo estar presentes no mesmo indivíduo): câncer de mama <50 anos e/ou câncer típico da LFS <60 anos ou sarcoma em qualquer idade
LFL- CHOMPERET	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma, tumor do sistema nervoso central, câncer de mama ou câncer adrenocortical antes dos 36 anos e <ol style="list-style-type: none"> a) Familiar de 1º grau ou 2º grau com câncer antes dos 46 anos ou b) Familiar com múltiplos tumores primários em qualquer idade • Múltiplos tumores primários, incluindo dois tumores que sejam do tipo sarcoma, tumor do sistema nervoso central, câncer de mama ou câncer adrenocortical, com o primeiro tumor diagnosticado antes dos 36 anos, independente da história familiar • Câncer adrenocortical em qualquer idade e independente da história familiar

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O teste genético, feito através do sequenciamento do gene *TP53*, é indicado para pacientes que preenchem os critérios diagnósticos clínicos da LFS e LFL (OLIVIER *et al.*, 2002). Após detecção da mutação, o exame deve ser oferecido aos familiares previamente submetidos a aconselhamento genético. No entanto, até o presente, o sequenciamento do gene *TP53* não é feito rotineiramente, sendo o seu estudo oferecido em apenas alguns centros de pesquisa. Em trabalho de pesquisa desenvolvido no Hospital A. C. Camargo, notou-se uma incidência aumentada desta síndrome na população brasileira, se comparada a sua frequência na população geral, devido à ocorrência de uma mutação provavelmente introduzida no país há mais de um século, a R337H. Esta mutação predispõe portadores aos tumores do espectro Li-Fraumeni e há risco ainda maior para tumores adrenocorticais (DIGIAMMARINO *et al.*, 2002; HAINAUT, 2002).

CONDUTAS DE VIGILÂNCIA

O acompanhamento de famílias com história sugestiva de LFS deve ser realizado como medida preventiva para o desenvolvimento de possíveis tumores. Inicialmente, deve-se realizar um heredograma detalhado da família, tomando-se o cuidado de comprovar o tipo de tumor do paciente e dos familiares por meio de laudo anatomopatológico ou relatório médico (STRONG, 2003). Uma vez preenchidos os critérios descritos anteriormente, deve-se desenvolver um programa personalizado de rastreamento em familiares de primeiro e segundo grau, mesmo assintomáticos. O rastreamento de pacientes portadores da LFS deve ser realizado com o foco principal no diagnóstico precoce de tumores de mama. Pacientes com história pregressa de outros tumores devem ser avaliados não só para o aparecimento de recidivas, mas também para novos tumores primários. Devido à diversidade de tumores passíveis de aparecimento na síndrome, cada família deve ser avaliada, inicialmente, nos sítios tumorais acometidos em outros membros da família. Deve-se também investigar, por meio de exames periódicos, o aparecimento dos tumores já descritos para LFS. O acompanhamento deve ser periódico, com realização de exames de imagem (Quadro 14.3).

Quadro 14.3 - Protocolo de rastreamento para pacientes portadores da SLF e LFL (*National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2008 adaptado*)

Rastreamento para o câncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> • Treinamento para o autoexame da mama mensal a partir dos 18 anos • Exame clínico das mamas semestral a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem • Mamografia e ressonância magnética das mamas anual a partir dos 20-25 anos ou 5 a 10 anos antes do tumor de mama ocorrido em familiar jovem • Orientar sobre a possibilidade de mastectomia, avaliando caso a caso, levando em consideração a proteção, redução de risco e opções de reconstrução
Outros riscos para o câncer	<ul style="list-style-type: none"> • Orientar sobre limitações no rastreamento de diversas lesões associadas à LFS. Devido ao maior risco para o desenvolvimento de mais de um tumor primário, <i>screening</i> deve ser realizado em pacientes Li-Fraumeni que sobreviveram a um primeiro câncer com bom prognóstico • Exame clínico anual com foco na detecção de tumores raros e novos tumores primários, incluindo avaliação neurológica e dermatológica • Considerar a inclusão de colonoscopia a cada 2-5 anos a partir de 25 anos • Acompanhamento direcionado à história familiar de câncer • Explicar ao paciente os sinais e sintomas do câncer • Orientar familiares sobre o risco e sobre a importância do teste genético

REFERÊNCIAS

BIRCH, J.M.; HARTLEY, A.L.; TRICKER, K.J.; PROSSER, J.; CONDIE, A.; KELSEY, A.M.; HARRIS, M.; JONES, P.H.; BINCHY, A.; CROWTHER, D.; CRAFT, A.W.; EDEN, O.B.; EVANS, D.G.R.; THOMPSON, E.; MANN, J.R.; MARTIN, J.; MITCHELL, E.L.D.; SANTIBANEZ-KOREF, M.F. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *P53* gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer Research**, vol. 54, p.1298-1304, 1994.

_____; ALSTON, R.D.; MCNALLY, R.J.; EVANS, D.G.; KELSEY, A.M.; HARRIS, M.; EDEN, D.O.B.; VARLEY, J.M. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline *TP53* mutations. **Oncogene**, vol. 20, p.4621-4628, 2001.

BOUGEARD, G.; LIMACHER, J.M.; MARTIN, C.; CHARBONNIER, F.; KILLIAN, A.; DELATTRE, O.; LONGY, M.; JONVEAUX, P.; FRICKER, J.P.; STOPPA-LYONNET, D.; FLAMAN, J.M.; FRÉBOURG, T. Detection of 11 germline inactivating *TP53* mutations and absence of *TP63* and *HCHK2* mutations in 17 French families with Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. **Journal of Medical Genetics**, vol. 38, p.253-257, 2001.

CHOMPRET, A. The Li-Fraumeni syndrome. **Biochimie**, vol. 84, p.75-82, 2002.

DIGIAMMARINO, E.L.; LEE, A.S.; CADWELL, C.; ZHANG, W.; BOTHNER, B.; RIBEIRO, R.C.; ZAMBETTI, G.; KRIWACKI, R.W. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. **Nature Structural Biology**, vol. 9, p.12-16, 2002.

EELES, R.A. Germline mutations in the *TP53* gene. **Cancer Surveys**, vol. 25, p.101-124, 1995.

HAINAUT, P. *TP53* tumor suppressor gene: 20 years (and ten thousand mutations) later. **Bulletin du Cancer**, vol. 87, p.11-18, 2000.

_____. Tumor-specific mutations in p53: the acid test. **Nature Medicine**, vol. 8, p.21-23, 2002.

LI, F.P. e FRAUMENI, J.F.Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 43, p.1365-1373, 1969.

MALKIN, D.; LI, F.P.; STRONG, L.C.; FRAUMENI, J.F.Jr.; NELSON, C.E.; KIM, D.H.; KASSEL, J.; GRYKA, M.A.; BISCHOFF, F.Z.; TAINSKY, M.A.; FRIEND, S.H. Germ line *P53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science**, vol. 250, p.1233-1238, 1990.

OLIVIER, M.; EELES, R.; HOLLSTEIN, M.; KHAN, M.A.; HARRIS, C.C.; HAINAUT, P. The IARC *TP53* database: New online mutation analysis and recommendation to users. **Human Mutation**, vol.19, p.607-614, 2002.

STRONG, L.C. Hereditary Cancer: Lessons from Li-Fraumeni Syndrome. **Gynecologic Oncology**, vol. 88, p.S4-7, 2003.

VARLEY, J.M.; EVANS, D.G.; BIRCH, J.M. Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. **British Journal of Cancer**, vol. 76, p.1-14, 1997.

15 - MELANOMA FAMILIAR

Patricia Ashton-Prolla^{a,b} e Patrícia Izetti Ribeiro^c

^aDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^bServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^cFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEFINIÇÃO

Estima-se que 10% de todos os melanomas sejam hereditários. A síndrome de melanoma familiar ou hereditário (MIM #155601 e #606719) é transmitida com padrão de herança autossômica dominante, penetrância incompleta e é causada por mutações germinativas nos genes *CDKN2A-ARF* (na região cromossômica 9p21) e *CDK4* (em 12q14). Indivíduos portadores de mutação têm um risco aumentado para melanoma cutâneo e uveal e para câncer de pâncreas. Em algumas famílias observam-se, além dos casos de melanoma, indivíduos com múltiplos nevos atípicos em grande quantidade o que resultou na denominação sinônima FAMMM para a síndrome (*Familial atypical mole multiple malignant melanoma*) (GOLDGAR *et al.*, 1991; GREENE, 1999).

DADOS MOLECULARES

O gene *CDKN2A* (p16^{INK4A}) foi clonado em 1993 e formalmente associado à síndrome de melanoma familiar em 1994. Ele codifica a proteína p16, que inibe a atividade do complexo formado pela ciclina D1 com as quinases ciclina-dependentes 4 (CDK4) ou 6 (CDK6). Este complexo participa da fosforilação da proteína Rb, que permite a progressão além da fase G1 do ciclo de divisão celular. A proteína p16, portanto, tem uma ação supressora de tumor, através de regulação negativa do ciclo celular. A frequência de mutações no gene *CDKN2A*, observada em vários estudos de famílias afetadas com melanoma (América do Norte, Austrália e Europa) varia de 5% a 50% (média de 20%), de acordo com os critérios de inclusão das famílias. A compilação dos dados destes estudos indica que a frequência de mutações em *CDKN2A* aumenta com: (a) o número de casos de melanoma na família, (b) a presença de indivíduos com múltiplos melanomas primários e (c) número de casos diagnosticados antes dos 50 anos. Mutações em *CDKN2A* foram identificadas em 10%-15% dos indivíduos com múltiplos melanomas primários na ausência de história familiar e em cerca de 40% das famílias com três, ou mais, casos de melanoma (DELLA TORRE *et al.*, 2001; MONZON *et al.*, 1998). O consórcio internacional de melanoma (GenoMel – www.genomel.org) estima uma penetrância de 0,30 e 0,67 para ocorrência de melanoma até os 50 e 80 anos, respectivamente (BISHOP *et al.*, 2002).

CDK4: é um oncogene que está localizado na região cromossômica 12q13 e codifica uma proteína quinase ciclina-dependente do ciclo celular. Em todas as famílias de melanoma

que apresentam uma mutação, esta se localiza no códon 24 dentro do domínio que liga CDK4 à proteína p16 (ZUO *et al.*, 1996).

p14^{ARF}: o locus *p16* é peculiar pela sua capacidade de codificar dois genes diferentes, a partir de molduras de leitura distintas. O gene *CDKN2A*, que codifica p16, divide-se nos éxons E1 α , E2 e E3. O transcrito alternativo desta região inicia a partir do éxon E1 β (10 a 20 kb a montante de E1 α) e compreende também as sequências de E2 e E3, dando origem à proteína p14^{ARF}, que não apresenta homologia significativa com p16, mas tem um papel importante de inibição do ciclo celular. A proteína p14^{ARF} regula o crescimento celular através de efeitos independentes de p16 sobre a via regulatória de p53. Quatro famílias com múltiplos casos de melanoma e tumores do sistema nervoso central (SNC) com mutações deletérias de p14^{ARF} foram descritas (BAHUAU *et al.*, 1998).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Quando suspeitar de melanoma? O melanoma maligno é usualmente assintomático, embora o prurido possa ser uma manifestação precoce. O desenvolvimento de uma nova lesão pigmentada na vida adulta sempre é suspeito. Sinais clínicos de alerta para uma lesão pigmentada cutânea são:

- Aumento de tamanho.
- Prurido ou dor.
- Irregularidade de bordas.
- Cor variegada.
- Diâmetro maior ou igual a 6 mm.

Quando suspeitar de melanoma hereditário? O fenótipo da síndrome de melanoma familiar é variado. Portadores de mutação têm um risco aumentado para melanoma e câncer de pâncreas; outros tumores foram descritos em algumas famílias (carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, tumores do sistema nervoso central, câncer de mama e tumores gastrointestinais), mas a sua real associação com a síndrome não está confirmada (BERGMAN *et al.*, 1986; BORG *et al.*, 2000; GOLDSTEIN *et al.*, 2004; LYNCH e FUSARO, 1991; MCCARTHY *et al.*, 1993). A idade média ao diagnóstico de melanoma na síndrome é bem inferior àquela na população geral (36 vs 57 anos em homens e 29 vs 50 anos em mulheres); (MILLER *et al.*, 1992).

Além disso, pacientes com a síndrome têm maior risco de desenvolver múltiplos melanomas primários (GREENE, 1999). O câncer de pâncreas, geralmente, manifesta-se após os 45 anos de idade e está mais associado a mutações de truncagem da proteína p16 (BARTSCH *et al.*, 2002); algumas famílias com mutações em *CDKN2A* têm apenas câncer de pâncreas, sem melanoma (GHIORZO *et al.*, 2004). O risco médio de câncer de pâncreas em portadores de mutação germinativa em *CDKN2A* é 11%-17%. O diagnóstico clínico da síndrome de melanoma familiar é sugerido quando se observam, no heredograma (LALLOO e EVANS, 2005):

- Dois familiares de primeiro grau afetados com melanoma e/ou câncer de pâncreas; ou
- pelo menos três indivíduos com estes diagnósticos; ou
- múltiplos melanomas primários em um indivíduo, especialmente se em idade precoce e áreas não expostas ao sol, independente da história familiar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mutações germinativas nos genes *BRCA 2*, *RB1*, *NF1*, *TP53*, *VHL* e genes do complexo xeroderma pigmentoso (*XP A-G*) também podem estar associadas a risco aumentado de melanoma (GREENE, 1999; LINDOR e GREENE, 1998).

ESTIMATIVA E MODIFICADORES DE RISCO

Um programa para a estimativa da probabilidade de mutações no gene *CDKN2A* que leva em conta a história familiar (número de diagnósticos na família, idade ao diagnóstico e presença de indivíduos com múltiplos tumores primários) foi publicado recentemente e pode auxiliar na decisão sobre a indicação do teste genético (NIENDORF *et al.*, 2006). As principais características associadas à probabilidade de mutação maior ou igual a 10% estão descritas no Quadro 15.1 (HANSEN *et al.*, 2004).

Quadro 15.1 - Características associadas com uma probabilidade de, pelo menos, 10% de ser portador de uma mutação germinativa em *CDKN2A*

Característica	Probabilidade de mutação
Probando com melanoma com 2 ou mais familiares com melanoma	20%-40%
Probando com melanoma com familiar que tem múltiplos melanomas primários	45%
Probando com melanoma com história familiar de melanoma e câncer de pâncreas	45%
Probando com múltiplos melanomas primários, independente da história familiar	10%-15%
Familiar de 1º grau de um portador de mutação germinativa em <i>CDKN2A</i>	Cerca de 50%

Fonte: Modificado de HANSEN *et al.* (2004)

Fatores de risco estabelecidos para a ocorrência de melanoma incluem:

- Exposição solar exagerada, especialmente se ocorrer em idade precoce e estiver associada à ocorrência de queimaduras solares. Indivíduos com nevos atípicos e pele fototipo I ou II (pele clara, que não bronzeia, sardas, cabelos claros ou ruivos e olhos azuis) são particularmente suscetíveis aos efeitos da exposição UV (BISHOP *et al.*, 2002; PALMER *et al.*, 2000).

- Variantes polimórficas no gene *MC1R* (*melanocortin-1 receptor gene*, na região cromossômica 16q24), que codifica uma proteína fundamental no processo de pigmentação da pele, modulam o tipo de pele, capacidade de bronzear, cor do cabelo e risco de melanoma, modificando a penetrância de mutações germinativas em *CDKN2A* (BRESSAC-DE-PAILLERETS *et al.*, 2002; KENNEDY *et al.*, 2001).
- Latitude de residência associa-se à penetrância de mutações germinativas em *CDKN2A*, o que é demonstrado por distintos riscos cumulativos vitais de melanoma em famílias com mutação de diferentes países. A interação da latitude de residência com penetrância independe do sexo do indivíduo e do efeito funcional das diferentes mutações (BISHOP *et al.*, 2002).

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O diagnóstico molecular da síndrome de melanoma familiar é feito preferencialmente por sequenciamento direto da região codificadora do gene *CDKN2A*.

O Consórcio de Genética e Melanoma (GenoMel), um grupo internacional de estudo do melanoma hereditário, concluiu, recentemente, que o nível de evidência atual em relação às opções de manejo existentes para portadores de mutação não permite ainda utilizar o diagnóstico de uma mutação em *CDKN2A* como determinante absoluto de condutas de prevenção e rastreamento. Este mesmo grupo sugere que estudos genéticos do melanoma familiar sejam ainda realizados somente no contexto de pesquisa (GenoMel).

CONDUTAS DE VIGILÂNCIA

Vários investigadores sugeriram que estratégias de prevenção e rastreamento intensivo sejam oferecidas a indivíduos de risco. Estas recomendações de manejo, baseadas em evidências de nível IV apenas, centralizam-se em dois aspectos principais (Quadro 15.2):

Quadro 15.2 - Recomendações de manejo de pacientes de alto risco para melanoma

Modificação de Fatores de Risco	Rastreamento
<ul style="list-style-type: none"> • Proteção solar intensa com vestuário apropriado e filtros solares (FPS>15; UVA/UVB) • Evitar queimaduras solares • Evitar exposição a fontes intensas de radiação UV (bronzeadores artificiais, exposição ocupacional) • Evitar imunossupressão e exposição a psoraleno + UVA • Evitar fumo devido ao risco associado de câncer de pâncreas (*) 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame dermatológico de base aos 10 anos • Educação quanto ao autoexame mensal • Exame dermatológico semestral incluindo genitália e escalpo até estabilização dos nevos (exclui puberdade e gestação) • Exame dermatológico anual após estabilização dos nevos • Remoção de toda lesão pigmentada suspeita • US endoscópica anual em indivíduos com HF de câncer de pâncreas (*) • Fundoscopia anual em indivíduos com HF de melanoma ocular (*)

(*) Não existe qualquer evidência quanto à eficácia destas medidas. A publicação de diretrizes da Associação Gastroenterológica Americana preconiza que o rastreamento para câncer de pâncreas em indivíduos com predisposição hereditária a esta neoplasia deve ser iniciado 10 anos antes da idade ao diagnóstico do caso mais jovem na família (*American Gastroenterological Association Medical Position Statement*, 1999).

FPS: fator de proteção solar; UV: ultravioleta; US: ultrassonografia; HF: história familiar.

- Modificação de fatores de risco para o melanoma (filtro solar e proteção de barreira à exposição solar).
- Dermatoscopia anual visando rastreamento para detecção e exérese precoce do melanoma. Em uma família com mutação germinativa de *CDKN2A*, indivíduos comprovadamente negativos para essa mutação ainda têm um risco relativo igual a 1,7 para melanoma, em relação à população geral.

Estudos adicionais de seguimento em longo prazo com grupos maiores de pacientes de diversas populações serão necessários para determinar a real eficácia destas medidas em indivíduos de alto risco para o melanoma hereditário (HANSEN *et al.*, 2004; KEFFORD *et al.*, 2002).

REFERÊNCIAS

AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION POSITION STATEMENT: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Gastroenterology**, vol.117, p.1463-1484, 1999.

BAHUAU, M.; VIDAUD, D.; JENKINS, R.B.; BIÈCHE, I.; KIMMEL, D.W.; ASSOULINE, B.; SMITH, J.S.; ALDERETE, B.; CAYUELA, J.M.; HARPEY, J.P.; CAILLE, B.; VIDAUD, M. Germline deletion involving the *INK4* locus in hereditary proneness to melanoma and nervous system tumors. **Cancer Research**, vol. 58, p.2298-2303, 1998.

BARTSCH, D.K.; SINA-FREY, M.; LANG, S.; WILD, A.; GERDES, B.; BARTH, P.; KRESS, R.; GRUTZMANN, R.; COLOMBO-BENKMANN, M.; ZIEGLER, A.; HAHN, S.A.; ROTHMUND, M.; RIEDER, H. *CDKN2A* germline mutations in familial pancreatic cancer. **American Surgeon**, vol. 236, p.730-737, 2002.

BERGMAN, W.; PALAN, A.; WENT, L. Clinical and Genetic studies in six Dutch Kindreds with the Dysplastic Naevus syndrome. **Annals of Human Genetics**, vol. 50, p.249-258, 1986.

BORG, A.; SANDBERG, T.; NILSSON, K.; JOHANNSSON, O.; KLINKER, M.; MASBACK, A.; WESTERDAHL, J.; OLSSON, H.; INGVAR, C. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in *CDKN2A* mutation-positive melanoma families. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 92, p.1260-1266, 2000.

BISHOP, D.T.; DEMENAI, F.; GOLDSTEIN, A.M.; BERGMAN, W.; BISHOP, J.N.; BRESSAC-DE-PAILLERETS, B.; AVRIL, M.F.; CHOMPRET, A.; DEMENAI, F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. **Biochimie**, vol. 84, p.67-74, 2002.

BRESSAC-DE-PAILLERETS, B.; AVRIL, M. F.; CHOMPRET, A.; DEMENAI, F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. **Biochimie**, vol. 84, p.67-74, 2002.

DELLA TORRE, G.; PASINI, B.; FRIGERIO, S.; DONGHI, R.; ROVINI, D.; DELIA, D.; PETERS G.; HUOT, T.J.; BIANCHI-SCARRA, G.; LANTIERI, F.; RODOLFO, M.; PARMIANI, G.; PIEROTTI, M.A. *CDKN2A* and *CDK4* mutation analysis in Italian melanoma - prone families: functional characterization of a novel *CDKN2A* germline mutation. **British Journal of Cancer**, vol. 85, p.836-844, 2001.

GENOMEL (MELANOMA GENETICS CONSORTIUM). URL: www.genomel.org

GHIORZO, P.; PASTORINO, L.; BONELLI, L.; CUSANO, R.; NICORA, A.; ZUPO, S.; QUEIROLO, P.; SERTOLI, M.; PUGLIESE, V.; BIANCHI-SCARRA, G. *INK4/ARF* germline alterations in pancreatic cancer patients. **Annals of Oncology**, vol. 15, p.70-78, 2004.

GOLDGAR, D.E.; CANNON-ALBRIGHT, L.A.; MEYER, L.J.; PIEPKORN, M.W.; ZONE, J.J.; SKOLNICK, M.H. Inheritance of nevus number and size in melanoma and Dysplastic Nevus syndrome kindreds. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 83, p.1726-1733, 1991.

GOLDSTEIN, A.M.; STRUEWING, J.P.; FRASER, M.C.; SMITH, M.W.; TUCKER, M.A. Prospective risk of cancer in *CDKN2A* germline mutation carriers. **Journal of Medical Genetics**, vol. 41, p.421-424, 2004.

GREENE, M.H. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. **Cancer**, vol. 86, p.1644-1657, 1999.

- HANSEN, C.D.; WADGE, L.M.; LOWSTUTER, K.; BOUCHER, K.; LEACHMAN, S.A. Clinical germline testing for melanoma. **Lancet Oncology**, vol. 5, p.314-519, 2004.
- KEFFORD, R.; BISHOP, J.N.; TUCKER, M.; BRESSAC-DE-PAILLERETS, B.; BIANCHI-SCARRA, G.; BERGMAN, W.; GOLDSTEIN, A.; PUIG, S.; MACKIE, R.; ELDER, D.; HANSSON, J.; HAYWARD, N.; HOGG, D.; OLSSON, H. Melanoma Genetics Consortium: Genetic testing for melanoma. **Lancet Oncology**, vol. 3, p.653-654, 2002.
- KENNEDY, C.; HUURNE, J.T.; BERKHOUT, M.; GRUIS, N.; BASTIAENS, M.; BERGMAN, W.; WILLEMZE, R.; BAVINCK, J.N. Melanocortin 1 receptor (*MC1R*) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. **Journal of Investigative Dermatology**, vol. 117, p.294-300, 2001.
- LALLO, F e EVANS, G.R. Other tumour predisposing syndromes. *In: Risk Assessment and Management in Cancer Genetics*. LALLOO, F.; KERR, B, FRIEDMAN, J.; EVANS, G. (editores). Oxford: Oxford University Press, p. 237-246, 2005.
- LINDOR, N.M. e GREENE, M.H. The Mayo Familial Cancer Program. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 90, p.1039-1071, 1998.
- LYNCH, H.T.e FUSARO, R.M. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. **Pancreas**, vol. 6, p.127-131, 1991.
- MCCARTHY, J.M.; ROOTMAN, J.; HORSMAN, D.; WHITE, V.A. Conjunctival and Uveal Melanoma in the Dysplastic Nevus syndrome. **Survey of Ophthalmology**, vol. 37, p.377-386, 1993.
- MILLER, B.A.; RIES, L.A.; HANKEY, B.F.; KOSARY, C.L.; EDWARDS, B.K. Cancer Statistics Review 1973 - 1989. *In: NIH Publication N° 92-2789*. Bethesda: National Institutes of Health, 1992.
- MONZON, J.; LIU, L.; BRILL, H.; GOLDSTEIN, A.M.; TUCKER, M.A.; FROM, L.; MCLAUGHLIN, J.; HOGG, D.; LASSAM, N.J. *CDKN2A* mutations in multiple primary melanomas. **New England Journal of Medicine**, vol. 338, p.879-887, 1998.
- NIENDORF, K.B.; GOGGINS, W.; YANG, G.; TSAI, K.Y.; SHENNAN, M.; BELL, D.W.; SOBER, A.J.; HOGG, D.; TSAO, H. MELPREDICT: a logistic regression model to estimate *CDKN2A* carrier probability. **Journal of Medical Genetics**, vol. 43, p.501-506, 2006.
- PALMER, J.S.; DUFFY, D.L.; BOX, N.F.; AITKEN, J.F.; O'GORMAN, L.E.; GREEN, A.C.; HAYWARD, N.K.; MARTIN, N.G.; STURM, R.A. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? **American Journal of Human Genetics**, vol. 66, p.176-186, 2000.
- ZUO, L.; WEGER, J.; YANG, Q.; GOLDSTEIN, A.M.; TUCKER, M.A.; WALKER, G.J.; HAYWARD, N.; DRACOPOLI, N.C. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of *CDK4* in hereditary melanoma. **Nature Genetics**, vol. 12, p.97-99, 1996.

16 - NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Ana Luiza Maia

Setor de Tireoide, Serviço de Endocrinologia,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (NEM1, Síndrome de Wermer; MIM +131100) é uma síndrome genética com transmissão autossômica dominante, caracterizada pela presença de neoplasia nas glândulas paratireoides, tumores neuroendócrinos do pâncreas/intestino e da hipófise anterior (GAGEL e MARX, 2008). O gene causador da NEM1 (*MEN1*), de aproximadamente 9 Kb, localizado na região cromossômica 11q13 (LARSSON *et al.*, 1988), é composto por 10 éxons e codifica uma proteína nuclear de 610 aminoácidos, chamada de MENIN. A síndrome abrange mais de 20 tumores endócrinos e não endócrinos (Quadro 16.1). Outras manifestações incluem os tumores carcinoides, angiofibromas e lipomas. Existe alguma variabilidade na apresentação clínica, mas considera-se que a penetrância é completa com manifestação fenotípica característica antes dos 50 anos de idade.

Quadro 16.1 - Apresentações clínicas da NEM1

Tumores endócrinos	Tumores não endócrinos
Adenoma de paratireoide (90%)	Angiofibroma facial (85%)
Tumores neuroendócrinos entero-pancreáticos	Colagenoma (70%)
• Gastrinoma (40%)	
• Insulinoma (10%)	Lipoma (30%)
• Tumores “Não funcionais” (10%)	
• Outros (VIPoma, Glucagonoma) (2%)	Ependimoma (<1%)
Tumores da adenohipófise	
• Prolactinoma (20%)	
• Outros tumores secretores (5%) (GH, ACTH, TSH)	
• Não secretores (2%)	
Tumores carcinoides	
• Gástricos (células cromafins) (10%)	
• Timo* (2%)	
• Bronquios (2%)	
Outros	
• Córtex adrenal (5%)	
• Tireoide (5%)	
• Feocromocitomas (<1%)	

*Tumores com potencial de malignização elevado

A maioria dos tumores da NEM1 é benigna e os sintomas presentes são secundários ao estado de hipersecreção hormonal, embora algumas neoplasias entero-pancreáticas e carcinóides sejam malignas. Do ponto de vista histopatológico, na NEM1 ocorre progressão de hiperplasia para adenoma, e, em alguns casos, progressão para carcinoma. O processo de hiperplasia é provavelmente multicêntrico, com cada foco neoplásico derivado de um único clone celular (DELELLIS, 1995).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da NEM1 é baseado na presença de tumores em, no mínimo, dois dos três principais órgãos classicamente afetados na síndrome, ou seja, paratireoides, pâncreas ou hipófise (SPIEGEL *et al.*, 1998). A NEM1 familiar é definida como a presença de um caso de NEM1 e, no mínimo, um familiar de primeiro grau com, ao menos, uma das três principais manifestações da síndrome. O diagnóstico precoce é relativamente comum, não sendo rara a identificação de casos assintomáticos em famílias afetadas.

PRINCIPAIS COMPONENTES DA NEM1

- **Hiperparatireoidismo Primário:** é a manifestação clínica mais comum e precoce da NEM1. Aproximadamente 95% dos indivíduos apresentam essa alteração antes dos 40 anos. Desse modo, o diagnóstico de HPT nessa faixa etária deve ser sempre seguido da investigação para as outras neoplasias associadas. Usualmente, a hipercalcemia é assintomática e inicia-se em torno dos 25 anos de idade, mas existem relatos de ocorrência na infância. Outras manifestações clínicas incluem urolitíase, anormalidades ósseas induzidas pelo hormônio da paratireoide (osteoporose), queixas musculoesqueléticas e, em casos de hipercalcemia severa, fraqueza generalizada e alterações do estado mental. O diagnóstico laboratorial é baseado na presença de níveis séricos elevados de PTH associado à hipercalcemia e hipofosfatemia. A hiperplasia múltipla das paratireoides é o achado mais comum nos casos tratados precocemente, mas quando a doença é diagnosticada tardiamente, lesões adenomatosas estão superpostas. O diagnóstico diferencial inclui as hipercalcemias familiares (hiperplasia familiar de paratireoides, hiperparatireoidismo familiar adenomatoso e hipercalcemia hipocalciúrica familiar). O tratamento do hiperparatireoidismo primário é cirúrgico, porém devido ao comprometimento multiglandular as taxas de recorrência são elevadas.
- **Tumores neuroendócrinos do pâncreas e duodeno:** compõem a segunda manifestação mais comum da NEM1, estando presentes em 35% a 80% dos pacientes. Tipicamente, são tumores multicêntricos e produzem manifestações clínicas secundárias à hipersecreção hormonal. O potencial maligno desses tumores é maior do que se observa em seus similares esporádicos (maiores causas da morbidade e mortalidade associada à NEM1).
- **Gastrinoma:** é o tumor funcional mais comum entre os tumores neuroendócrinos do

pâncreas e duodeno. Pode causar a Síndrome de Zollinger-Ellison, presente em um terço dos casos de NEM1, caracterizada por hipersecreção de ácidos gástricos secundária à produção excessiva e autônoma de gastrina. As manifestações clínicas incluem dor epigástrica (queixa mais frequente), úlceras pépticas solitárias ou múltiplas, diarreia, esofagite e perda de peso. O diagnóstico laboratorial de gastrinoma é baseado nos níveis séricos elevados de gastrina (maior do que 100 pg/ml), na presença de hipersecreção gástrica (maior do que 15 ou maior do que 5mEq/h nos pacientes sem ou com cirurgia gástrica prévia, respectivamente). Alguns aspectos peculiares da Síndrome de Zollinger-Ellison nos casos de NEM1 podem complicar seu manejo: os tumores são multicêntricos, localizam-se com maior frequência no duodeno e a presença do hiperparatireoidismo agrava a hipergastrinemia. O tratamento inicial pode ser medicamentoso com inibidores da bomba de prótons. No entanto, deve-se estar atento para o potencial metastático (30% dos casos), quando a cirurgia deve ser indicada.

- **Insulinoma:** é o segundo tumor mais comum do pâncreas endócrino, responsável por cerca de 35% das neoplasias pancreáticas funcionais na NEM1 (aproximadamente 10% dos pacientes). Os achados clínicos são similares àqueles do insulinoma esporádico e o diagnóstico é baseado na clássica Síndrome de Whipple: sintomas de neuroglicopenia durante o jejum, associados com hipoglicemia laboratorial e melhora dos sintomas após administração de glicose. De modo similar aos outros tumores já referidos, o insulinoma na NEM1 é multicêntrico e apresenta potencial de malignidade superior ao tumor esporádico (25% vs 5%). O tratamento é cirúrgico com pancreatectomia distal e enucleação dos tumores presentes na cabeça e corpo do pâncreas. Em casos de contraindicação cirúrgica ou falha terapêutica, os pacientes podem ser tratados com análogos da somatostatina (que inibem a secreção de quase todos os hormônios pancreáticos) ou infusão de glucagon ou diazóxido para pacientes com insulinoma. A quimioterapia é indicada em pacientes com doença metastática progressiva.
- **Outros tumores neuroendócrinos do pâncreas e duodeno:** presentes em um número considerável de pacientes com NEM1. Esses pacientes apresentam múltiplos tumores neuroendócrinos entero-pancreáticos, porém apenas uma minoria dessas neoplasias secreta peptídeos em quantidade suficiente para gerar um quadro de hipersecreção hormonal. Raramente essas neoplasias podem secretar VIP (peptídeo intestinal vasoativo), glucagon ou somatostatina em quantidade suficiente para produzir manifestações clínicas. Hiperglicemia, anorexia, glossite, anemia, diarreia, trombose venosa e *rash* cutâneo podem estar associados ao glucagonoma. A presença de VIPoma pode originar a síndrome WDHA (*watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria*).
- **Tumores hipofisários:** adenomas da hipófise anterior desenvolvem-se em 16% a 65% dos pacientes com NEM1. Prolactinoma é o tumor hipofisário mais comum, sendo a terceira manifestação, por ordem de frequência, nessa síndrome. São multicêntricos, volumosos e apresentam alta taxa de recorrência. A sintomatologia é semelhante àquela dos pacientes com prolactinoma não associados à NEM1: galactorreia, hipogonadismo

e infertilidade. Algumas famílias com NEM1 têm uma penetrância alta, não usual de prolactinoma (40% a 70%), recebendo a denominação de variante prolactinoma ou variante de Burin. Outros tumores hipofisários encontrados com menor frequência na NEM1 incluem os produtores de GH ou GHRH (acromegalia), produtores de ACTH ou CRH (Síndrome de Cushing). O tratamento é variável; prolactinomas podem ser manejados com terapia medicamentosa, (agonistas dopaminérgicos) com boa resposta, e os tumores produtores de GH com cirurgia transesfenoidal (cura em 50%-70% dos casos). Análogos da somatostatina ou radioterapia são opções terapêuticas para os tumores secretores de GH em caso de falha cirúrgica.

- **Tumores carcinoides:** são raros e, em aproximadamente 70% dos casos, localizam-se no timo, pulmão, estômago e duodeno. Cerca de 50% são localmente invasivos ou metastáticos, especialmente os do timo.
- **Outros tumores:** recentemente, a presença de angiofibromas (lesões múltiplas, acneiformes e predominantemente faciais), collagenomas (nódulos cutâneos normocrômicos, firme-elásticos múltiplos) e lipomas cutâneos e viscerais foi descrita na NEM1. Lesões no sistema nervoso central incluem meningeomas e ependimomas, presentes em até 8% e 1% de todos os casos de NEM1, respectivamente. Outras neoplasias raras incluem adenomas de tireoide, somatotropinomas e neoplasias adrenocorticais.

ASPECTOS MOLECULARES E HEREDITÁRIOS

Desde a caracterização do gene *MEN1*, múltiplas mutações causando NEM1 familiar ou esporádica têm sido relatadas (aproximadamente 300 mutações na linhagem germinativa em famílias independentes). Não existe, até o momento, correlação estabelecida entre a expressão fenotípica e o genótipo (LEMOS e THAKKER (2008).

RASTREAMENTO CLÍNICO E GENÉTICO/DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O rastreamento clínico deve ser realizado em familiares através de dosagens hormonais e exames de imagem de acordo com as neoplasias mais frequentes na síndrome (BRANDI *et al.*, 2001) (Quadro 16.2).

Quadro 16.2 - Testes de rastreamento da NEM1 em familiares de indivíduos afetados

Neoplasia	Idade de Início (anos)	Teste Bioquímico (anual)	Exame de Imagem (cada 3-5 anos)
Hiperparatireoidismo	8	Cálcio, PTH	
Gastrinoma	20	Gastrina	
Insulinoma	5	Glicemia de jejum	
Adenoma Hipofisário	5	Prolactina, IGF-1	Ressonância Magnética

Fonte: Adaptado de BRANDI *et al.* (2001)

Apesar dos estudos genéticos possibilitando o diagnóstico de mutações no gene *MEN1*, vários fatores dificultam o desenvolvimento desse teste em laboratórios de rotina. Como mutações no gene *MEN1* são descritas ao longo dos seus 10 éxons, a avaliação de toda sua extensão é necessária para identificar mutações numa determinada família. Outro fator complicador refere-se à grande diversidade de mutações. Devido a essas dificuldades técnicas e pela limitada demanda dos testes da *MEN1*, o diagnóstico molecular da síndrome ainda não está estabelecido. A avaliação de mutações no gene *MEN1* é útil para esclarecer o diagnóstico num determinado paciente índice; entretanto, o uso amplo do exame em familiares, com a finalidade de identificar carreadores assintomáticos, ainda é questionável (BRANDI *et al.*, 2001).

REFERÊNCIAS

BRANDI, M.L.; GAGEL, R.F.; ANGELI, A.; BILEZIKIAN, J.P.; BECK-PECCOZ, P.; BORDI, C.; CONTE-DEVOLX, B.; FALCHETTI, A.; GHERI, R.; LIBROIA, A.; LIPS, C.J.M.; LOMBARDI, G.; MANNELI, M.; PACINI, F.; PONDER, B.A.J.; RAUE, F.; SKOGSEID, B.; TAMBURRANO, G.; THAKKER, R.V.; THOMPSON, N.W.; TOMASSETTI, P.; TONELLI, F.; WELLS, Jr.S.A.; MARX, S.J. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, vol. 86, p.5658-5671, 2001.

DELELLIS, R.A. Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic and molecular features. **Laboratory Investigation**, vol. 72, p.494-505, 1995.

GAGEL, R.F. e MARX, S.J. Multiple endocrine neoplasia. *In*: **Williams Textbook of Endocrinology**. KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S.; LARSEN, P.R. (editors). Philadelphia: Saunders. 11^a ed., p.1705-1762, 2008.

LARSSON, C.; SKOGSEID, B.; OBERG, K.; NAKAMURA, Y.; NORDENSKJÖLD, M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. **Nature**, vol. 332, p.85-87, 1988.

LEMOS, M.C. e THAKKER, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. **Human Mutation**, vol. 29, p.22-32, 2008.

SPIEGEL, A.M.; SKARULIS, M.C.; DOPPMAAN, J.L.; COLLINS, F.S.; LIOTTA, L.A. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. NIH Conference. **Annals of Internal Medicine**, vol.129, p.484-494, 1998.

17 - NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2

Ana Luiza Maia

*Setor de Tireoide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

A neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2; Síndrome de Sipple, MIM #171400, #162300) é uma doença hereditária com transmissão autossômica dominante causada por mutações no proto-oncogene *RET*, localizado na região cromossômica 10q11.2 (GAGEL e MARX, 2008). De acordo com as características clínicas, a NEM 2 é subdividida em Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2A (NEM 2A), 2B (NEM 2B) e Carcinoma Medular de Tireoide Familiar (CMTF). A NEM 2A caracteriza-se pela presença de carcinoma medular de tireoide (CMT, 95%), feocromocitoma (30%-50%) e hiperparatireoidismo (10%-20%). Outras associações raras com NEM 2A incluem o líquen amiloide cutâneo (CLA) e a doença de Hirschsprung. A NEM 2B é caracterizada pela presença do CMT (90%), feocromocitoma (45%), ganglioneuromatose (100%) e hábito marfanoide (65%). Os pacientes apresentam um fenótipo que inclui ganglioneuromatose difusa de língua, lábios, olhos e trato gastrointestinal. O fenótipo característico é precocemente reconhecido durante a infância, a partir do hábito marfanoide e dos neuromas de mucosa. O CMTF se caracteriza pela presença isolada do CMT em, pelos menos, quatro membros da família.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da NEM 2A é baseado na presença de duas ou mais neoplasias classicamente presentes na síndrome, seja CMT, feocromocitoma e/ou hiperparatireoidismo em um mesmo indivíduo ou em familiares próximos. O CMT, principal e mais frequente componente da síndrome, é um tumor maligno, de difícil diagnóstico precoce e de alta morbidade / mortalidade quando diagnosticado tardiamente. O rastreamento genético é fundamental no manejo adequado da hereditariedade do CMT, possibilitando o diagnóstico precoce, a conduta terapêutica apropriada e o melhor prognóstico da doença no indivíduo afetado e em seus familiares. A NEM 2B é diagnosticada clinicamente pela presença de neuromas em mucosa dos lábios e língua, hábito marfanoide e CMT (MORRISON e NEVIN, 1996).

PRINCIPAIS COMPONENTES DA NEM 2

Carcinoma Medular de Tireoide (CMT): a neoplasia das células C ou parafoliculares da tireoide é responsável por 3%-5% de todos os tumores malignos da glândula. A apresentação do CMT pode ser esporádica ou hereditária, sendo a forma esporádica a mais comum, responsável por até 80% dos casos. A forma hereditária pode se apresentar

como parte das síndromes NEM 2A, NEM 2B e CMTF. É importante ressaltar que alguns casos hereditários podem se apresentar em um contexto aparentemente esporádico. Desse modo, o teste genético é indicado para todo paciente com diagnóstico de CMT (BRANDI *et al.*, 2001).

O CMT é um tumor das células C, que produzem uma variedade de substâncias, incluindo calcitonina (CT), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), antígeno carcinoembrionário (CEA), amiloide, somatostatina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), entre outras. A CT é o marcador mais importante, sendo utilizado no diagnóstico e no manejo pós-cirúrgico de indivíduos com CMT. Como alguns indivíduos apresentam níveis normais de CT na presença do CMT, testes provocativos podem ser necessários para avaliar esse hormônio. No entanto, esses testes são de difícil realização na prática diária devido a frequentes efeitos colaterais (náuseas, vômitos, sabor metálico, mal-estar, dor abdominal e outras manifestações) e baixa especificidade e sensibilidade (resultados falso-positivos e falso-negativos podem ser observados em 5% a 18% dos casos). A CT basal e pós-estímulo também é utilizada como marcador biológico de atividade tumoral pós-resssecção cirúrgica. O CEA e o CGRP plasmático também estão elevados na presença de neoplasias volumosas ou doença metastática.

Na forma hereditária, o tumor é usualmente multifocal e bilateral, surgindo em torno da terceira ou quarta décadas de vida na NEM 2A e na CMTF e mais precocemente na NEM 2B. O CMT esporádico é usualmente unifocal, unilateral e surge mais frequentemente na quinta ou sexta décadas de vida. As manifestações clínicas incluem nódulo ou massa tireoidiana, linfadenomegalia cervical ou outros sintomas cervicais locais, sendo raro o aparecimento de diarreia ou sinais de doença metastática. O CMT esporádico, usualmente, não é precedido por hiperplasia celular, enquanto que na forma hereditária, a hiperplasia é precursora do carcinoma, podendo ser observada ao nascimento.

Feocromocitoma: é um tumor originário das células cromafins da medula adrenal que ocorre em aproximadamente 30%-50% dos indivíduos com NEM 2A ou NEM 2B. A doença adrenomedular é usualmente multicêntrica e bilateral, geralmente detectada após o diagnóstico de CMT e com taxa de malignidade inferior a 10%. As manifestações clínicas são secundárias à hipersecreção das catecolaminas, sendo as mais frequentes hipertensão arterial, taquicardia, cefaleia e sudorese. Do ponto de vista histopatológico, podemos encontrar desde hiperplasia celular discreta até neoplasias multicêntricas, volumosas, com ou sem invasão extra-adrenal. No entanto, alguns pacientes podem apresentar apenas aumento discreto da epinefrina urinária ou da excreção fracionada das catecolaminas, sem sintomatologia. Os métodos bioquímicos de diagnóstico incluem determinação das catecolaminas urinárias e plasmáticas.

Hiperparatireoidismo: ocorre em aproximadamente 10% a 20% dos indivíduos com NEM 2A. Manifestações clínicas podem incluir litíase renal, alterações ósseas secundárias ao aumento do PTH e anormalidades músculo-esqueléticas. A lesão histológica observada com maior frequência nos estágios iniciais da doença é a hiperplasia glandular (84%); porém, se a doença é diagnosticada mais tardiamente, a lesão adenomatosa pode se sobrepor

à hiperplasia. Na maioria dos casos, os pacientes são assintomáticos. O rastreamento do hiperparatireoidismo deve ser realizado pelas dosagens de cálcio sérico a cada dois anos e se houver hipercalcemia, deve ser solicitado o hormônio da paratiróide (PTH) para estabelecer o diagnóstico.

Neuromas da Mucosa: a presença de neuromas com distribuição centro-facial é um dos principais componentes da NEM 2B; estes podem ser identificados na primeira década de vida, e, em alguns casos, ao nascimento. A localização mais comum é a cavidade oral (língua, lábios, mucosa oral), porém lesões podem ser encontradas em outros locais, como pálpebras, conjuntiva, córnea e trato gastrointestinal. A presença de um número elevado de neuromas no trato gastrointestinal caracteriza a ganglioneuromatose gastrointestinal, que pode se manifestar através de quadro clínico de diarreia, constipação intermitente, dor abdominal, megacólon e ocasionalmente obstrução intestinal.

Habitus marfanoides: aspecto fenotípico da NEM 2B caracterizado por extremidades longas (envergadura maior que altura), hiperextensão de articulações e anormalidades epifisárias. Estes pacientes apresentam o fenótipo da síndrome de Marfan, porém sem alterações cardíacas. Outras manifestações descritas incluem anormalidades musculoesqueléticas como cifose dorsal, *pectus carinatum* ou *excavatum*, *pes cavus* e palato em ogiva.

DADOS MOLECULARES

O proto-oncogene *RET* é o gene causador da NEM 2A. O *RET* apresenta 21 éxons e codifica um receptor tirosina-quinase expresso nas células derivadas da crista neural, incluindo tumores originados dessas células como CMT e feocromocitoma. As mutações descritas estão localizadas basicamente nos éxons 10, 11 e 16, embora sejam descritas mutações nos éxons 8, 13, 14 e 15. Vários estudos têm demonstrado associação entre mutações específicas e as diferentes síndromes clínicas associada à NEM 2 (ENG *et al.*, 1996). Mutações no códon 634 (éxon 11) estão associadas à presença de feocromocitoma e hiperparatireoidismo. Por outro lado, mutações nos códons 768 (éxon 13) e 804 (éxon 14) foram identificadas unicamente em casos de CMTF, enquanto que as descritas no códon 918 (éxon 16) são específicas para a NEM 2B. Estudos recentes também demonstram que a agressividade tumoral pode estar correlacionada a mutações específicas nos diferentes codons (PUÑALES *et al.*, 2003). Desse modo, a identificação da mutação no indivíduo/família com NEM 2 poderá ser de grande utilidade não só no diagnóstico como na definição prognóstica da síndrome clínica. A avaliação molecular é indicada também nos casos de CMT isolado, para possibilitar exclusão da doença familiar, já que o CMT hereditário pode existir em um contexto aparentemente esporádico.

Mutações no gene *RET* são ainda responsáveis por 20% a 40% de todos os casos de doença de Hirschprung, que se caracteriza por aganglionose colônica congênita, causando obstrução intestinal funcional, a qual se apresenta no período neonatal com distensão abdominal, vômitos e ausência da passagem de mecônio, nas primeiras 48 horas de vida. No entanto, as mutações ocorrem, em sua maioria, em códons não afetados na NEM 2.

MANEJO

A penetrância é virtualmente completa para a ocorrência de tumores nas diferentes variantes da síndrome. Como a penetrância para CMT em portadores da mutação no gene *RET* é de 95% a 100%, o tratamento indicado é a tireoidectomia profilática, seguida de reposição hormonal (MACHENS *et al.*, 2005). Devido à forte correlação genótipo-fenótipo verificada nas mutações no gene *RET*, a idade para realização da tireoidectomia profilática deve ser de acordo com a agressividade da mutação identificada. Todos os indivíduos devem ser monitorados por exames bioquímicos e de imagem, visando à detecção precoce do feocromocitoma e hiperparatireoidismo (BRANDI *et al.*, 2001).

REFERÊNCIAS

BRANDI, M.L.; GAGEL, R.F.; ANGELI, A.; BILEZIKIAN, J.P.; BECK-PECCOZ, P.; BORDI, C.; CONTE-DEVOLX, B.; FALCHETTI, A.; GHERI, R.; LIBROIA, A.; LIPS, C.J.M.; LOMBARDI, G.; MANNELI, M.; PACINI, F.; PONDER, B.A.J.; RAUE, F.; SKOGSEID, B.; TAMBURRANO, G.; THAKKER, R.V.; THOMPSON, N.W.; TOMASSETTI, P.; TONELLI, F.; WELLS, Jr.S.A.; MARX, S.J. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, vol. 86, p.5658-5671, 2001.

ENG, C.; CLAYTON, D.; SCHUFFENECKER, I.; LENOIR, G.; COTE, G.; GAGEL, R.F.; VAN AMSTEL, H.K.P.; LIPS, C.J.M.; NISHISHO, I.; TAKAI, S.I.; MARSH, D.J.; ROBINSON, B.G.; FRANK-RAUE, K.; RAUE, F.; XUE, F.; NOLL, W.W.; ROMEI, C.; PACINI, F.; FINK, M.; NIEDERLE, B.; ZEDENIUS, J.; NORDENSKJOLD, M.; KOMMINOTH, P.; HENDY, G.N.; GHARIB, H.; THIBODEAU, S.N.; LACROIX, A.; FRILLING, A. The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. **Journal of the American Medical Association**, vol. 276, p.1575-1579, 1996.

GAGEL, R.F. e MARX, S.J. Multiple endocrine neoplasia. *In: Williams Textbook of Endocrinology*. KRONENBERG, H.M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S.; LARSEN, P.R. (editors) Philadelphia: Saunders. 11^a ed., p.1705-1762, 2008.

MORRISON, P.J. e NEVIN, N.C. Multiple endocrine neoplasia type 2B (mucosal neuroma syndrome, Wagenmann-Froboese syndrome). **Journal of Medical Genetics**, vol. 33, p.779-782, 1996.

MACHENS, A.; UKKAT, J.; BRAUCKHOFF, M.; GIMM, O.; DRALLE, H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. **Journal of Internal Medicine**, vol. 257, p.50-59, 2005.

PUÑALES, M.K.; GRAF, H.; GROSS, J.L.; MAIA, A.L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Clinical and Oncological Features in Heterozygotes for *RET* Mutation at Codon 634. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 88, p.2644-2649, 2003.

18 - DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU

Danilo Vilela Viana^a, Israel Gomy^b e José Cláudio Casali da Rocha^c

^aDepartamento de Pediatria, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

^bServiço de Genética Médica do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo

^cBanco Nacional de Tumores e DNA, Instituto Nacional de Câncer

ASPECTOS GERAIS

A doença de von Hippel-Lindau (VHL; MIM #193300) é uma doença multissistêmica, de apresentação clínica variada, caracterizada pela ocorrência de múltiplos tumores benignos e malignos em diversos órgãos. Afeta aproximadamente uma em cada 35 mil pessoas, sendo transmitida em um padrão de herança autossômico dominante e causada por mutações no gene *VHL*. A penetrância é estimada em 84%-97% até os 60 anos de idade. Cerca de 80% dos casos com doença de VHL são familiares, os demais casos (cerca de 20%) são associados a mutações *de novo* (KIM e KAELIN, 2004; MAHER *et al.*, 1990; OPOCHER *et al.*, 2005).

DEFINIÇÃO DE CASO – CRITÉRIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO

Na presença de história familiar positiva para a doença de VHL, o diagnóstico clínico pode ser feito pela identificação **de uma única** manifestação dentre as seguintes: hemangioblastoma (HB) ou angioma de retina; hemangioblastoma do sistema nervoso central; carcinoma renal ou feocromocitoma ou tumor do saco endolinfático.

Na ausência de história familiar positiva, para o diagnóstico clínico é necessário que existam **duas ou mais** lesões características: dois ou mais hemangioblastomas de retina e/ou do SNC; um hemangioblastoma e um tumor visceral (feocromocitoma ou carcinoma renal ou tumor do saco endolinfático).

ASPECTOS CLÍNICOS

Classificação Clínica

Aproximadamente 60% dos pacientes com doença de VHL desenvolvem HB cerebelar, 41% angioma de retina (AR), 25% carcinoma renal de células claras (CRCC), 15% HB espinhal e 15% feocromocitoma (FEO). Poucos pacientes desenvolvem todas as manifestações da doença. Clinicamente, a doença é classificada de acordo com os tumores incidentes nas famílias. Assim, elas são divididas em função da ocorrência de feocromocitomas em tipo 1 (sem história de feocromocitomas) ou tipo 2 (com história de feocromocitomas). As famílias do tipo 2 são ainda subdivididas quanto ao risco de desenvolvimento de carcinoma de células renais em 2A (baixo risco de CR), 2B (alto risco de CR) e 2C (apenas feocromocitoma, sem outras lesões) (KIM e KAELIN, 2004; MAHER *et al.*, 1990; NEWMANN e WIESTLER, 1991).

Angioma de Retina

O AR é uma manifestação comum da doença, diagnosticada em média aos 37 anos, estando presente em torno de 38% dos pacientes. Frequentemente é assintomático, mas pode causar danos visuais graves, incluindo descolamento de retina, glaucoma, catarata e uveíte, podendo levar à indicação de enucleação. Esses tumores podem surgir na região periférica da retina (80%) e na área justapapilar (20%), poupando a mácula. O diagnóstico é feito através de oftalmoscopia ou por angiografia com fluoresceína (LONSER *et al.*, 2003; MAHER *et al.*, 1990; WONG *et al.*, 2007).

Hemangioblastoma (HB) do Sistema Nervoso Central (SNC)

Os HB no SNC são uma das manifestações mais frequentes da síndrome, geralmente manifestando-se até os 30 anos, sendo incomum surgirem após essa idade. Podem localizar-se no cerebelo (48%-66%), medula espinhal (13%-40%) e, mais raramente, na região supratentorial (2%-3%). Quando há sintomas, estes incluem manifestações como cefaleia, vertigem, vômito, ataxia, fala arrastada, nistagmo, dismetria, até quadros neurológicos agudos graves com perdas sensoriais e motoras, dependendo da localização da lesão. O diagnóstico é realizado, preferencialmente, com ressonância magnética do crânio e coluna (AMMERMAN *et al.*, 2006; JAGANNATHAN *et al.*, 2008; LONSER *et al.*, 2003; MAHER *et al.*, 1990; WANEBO *et al.*, 2003).

Feocromocitoma e Paraganglioma

Feocromocitoma (FEO) e paraganglioma podem ocorrer em 10%-34% dos pacientes com doença de VHL, ao longo de toda a vida, manifestando-se com a idade média de aproximadamente 18 anos. Pode ser a primeira manifestação da doença, às vezes ocorrendo antes dos cinco anos de idade e, em cerca de metade dos casos, bilateralmente. O FEO representa 90% dos tumores produtores de catecolaminas na doença de VHL, o restante corresponde aos paragangliomas simpáticos (abdômen 8%, tórax 2%, pescoço 0,1%). Tumores malignos representam menos de 10% dos casos e são geralmente paragangliomas (CHOYKE *et al.*, 1995; JIMENEZ *et al.*, 2006; OPOCHER *et al.*, 2005).

Carcinoma Renal de Células Claras (CRCC) e Cistos Renais

O CRCC é uma importante causa de morbidade e mortalidade na doença de VHL, podendo permanecer assintomático por longo período, até que provoque alterações como hematúria, massa ou dor abdominal. Devido a estes fatores, exames de imagem seriados são importantes para o diagnóstico precoce. É encontrado em 24%-45% dos pacientes com doença de VHL, com idade média do diagnóstico aos 39 anos, sendo frequentemente bilateral (75%) e multicêntrico (87%). Tipicamente, é um tumor de células claras e em 35% das vezes apresenta um componente cístico. Por causa do CRCC, existe uma grande preocupação com o diagnóstico e seguimento clínico dos cistos renais, principalmente quando são complexos, hemorrágicos ou mistos (com componente cístico e sólido ao mesmo tempo). O diagnóstico é feito por tomografia (TC) do abdômen antes e após injeção

de contraste, em cortes de 3 mm a 5 mm. Os pacientes com contraindicação ao contraste podem ser submetidos à Ressonância Magnética (sem e com contraste) como alternativa (CHOYKE *et al.*, 1995; KIM e KAELIN, 2004; LONSER *et al.*, 2003; MAHER *et al.*, 1990).

Outras Manifestações

O pâncreas apresenta lesões em 77,2% dos pacientes com doença de VHL, tanto sob a forma de cistos pancreáticos (91%) como de tumores neuroendócrinos (12%-17%). Em até 7,6% dos pacientes, o pâncreas pode ser o único órgão afetado (BLANSFIELD *et al.*, 2007; HAMMEL *et al.*, 2000; LONSER *et al.*, 2003).

Tumores do saco endolinfático do ouvido interno ocorrem em até 11% dos pacientes com doença de VHL, geralmente provocando sintomas como perda auditiva, zumbido e paresia facial. Uma vez que esse tipo de tumor é raro na população geral, tais sintomas devem suscitar uma busca por essa lesão (LONSER *et al.*, 2003).

O cistoadenoma papilar do epidídimo e o cistoadenoma papilar do ligamento largo, apesar de frequentes e subdiagnosticados, costumam ser assintomáticos e benignos. Estes são tratados apenas se apresentarem sintomas (LONSER *et al.*, 2003).

CONDUTA FRENTE A UM DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE VHL

Diante de um paciente com diagnóstico clínico de doença de VHL, deve-se ampliar e registrar a história familiar de câncer, incluindo, no mínimo, três gerações da família (paciente, irmãos, pais, avós, tios e primos) e definir a que tipo de família o paciente pertence (tipo 1, 2A, 2B ou 2C). Em seguida, deve-se fazer um rastreamento inicial, solicitando avaliação oftalmológica com especialista em retina (com dilatação pupilar), ressonância magnética de crânio e coluna, tomografia computadorizada de abdômen. É importante, também, aferir periodicamente a pressão arterial. No caso de sintomas adrenérgicos ou elevação da pressão arterial, prosseguir com a investigação de FEO ou paraganglioma: solicitar dosagem de catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias (urina de 24 horas). Sempre que possível, também é importante confirmar o diagnóstico molecular da doença de VHL (presença de mutação), que facilitará, do ponto de vista clínico, o aconselhamento genético da família.

AValiação DOS FAMILIARES EM RISCO

Todos os familiares em primeiro e segundo grau (filhos, irmãos, pais, avós, tios) de um indivíduo com diagnóstico de doença de VHL estão em risco para o desenvolvimento de câncer. Após a avaliação inicial do caso índice da doença de VHL, todos os familiares em risco devem ser orientados sobre a doença e o aconselhamento genético deve ser oferecido a eles. A identificação dos indivíduos de alto risco na família permite ao médico que gerencia o atendimento elaborar um programa de prevenção e detecção precoce das lesões, com impacto positivo na redução da morbidade e mortalidade da doença. A

abordagem inicial para esses familiares deve ser a mesma indicada no caso índice. Se as manifestações da doença estiverem presentes, tenta-se estabelecer o diagnóstico de acordo com os critérios clínicos já apresentados.

Não sendo encontradas lesões, ou não sendo preenchidos os critérios diagnósticos, duas possibilidades ocorrem:

1. Caso o teste genético esteja disponível e uma mutação tenha sido identificada na família, pode-se fazer a pesquisa da mutação nos familiares e, dessa forma, identificar quem são de fato os indivíduos que herdaram a mutação. O aconselhamento genético é imprescindível a todos os que optarem pelo teste. Para aqueles que aguardam o resultado do exame e para os que herdaram a mutação, deve ser oferecido um programa de seguimento clínico e rastreamento.
2. Caso não haja teste genético disponível, todos os familiares em primeiro e segundo graus são considerados como possuindo alto risco para desenvolvimento de câncer, e deve ser oferecida sua inclusão em um programa de seguimento clínico e rastreamento, até que se possa afastar a possibilidade de terem herdado a mutação e a doença.

SEGUIMENTO CLÍNICO E RASTREAMENTO DOS INDIVÍDUOS EM ALTO RISCO

É recomendado que os pacientes e seus familiares em risco sejam acompanhados por uma equipe multidisciplinar, coordenada por um médico geneticista ou oncologista com formação em oncogenética, que será o responsável por verificar o cumprimento do programa de rastreamento (Quadro 18.1); (GLENN *et al.*, 1990; LONSER *et al.*, 2003; MANSKI *et al.*, 1997; MARTZ, 1991).

Quadro 18.1 - Programa de rastreamento clínico recomendado pelos *National Institutes of Health* (NIH), modificado por LONSER *et al.* (2003)

Exame/Avaliação	Idade de início (periodicidade)
Oftalmoscopia	2 anos de idade (anualmente)
Catecolaminas e metanefrinas na urina de 24h ou plasma	2 anos de idade (anualmente, se houver aumento da pressão arterial ou história familiar de feocromocitoma)
RM do eixo crânioespinal	11 anos de idade (anualmente)
TC ou RM dos canais auditivos internos	Se houver queixa de perda auditiva, tinido, vertigem ou dificuldades inexplicadas do equilíbrio
US ou RM do abdômen	8 anos de idade (anualmente; fazer RM se houver indicação clínica)
TC do abdômen	18 anos de idade, ou antes, se houver indicação clínica (anualmente)
Testes funcionais auditivos	Quando houver indicação clínica

RM = ressonância magnética; US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada.

ASPECTOS GENÉTICOS DA DOENÇA DE VHL

O gene *VHL* está localizado no braço curto do cromossomo 3 (na região cromossômica 3p25-26) e possui 3 éxons e duas isoformas caracterizadas pela presença ou ausência do éxon 2. É um gene amplamente expresso em diversos tecidos humanos, tanto em fetos quanto em indivíduos adultos. Ele possui dois produtos de tradução: uma proteína de 213 aminoácidos e uma proteína menor, de 160 aminoácidos, que é traduzida a partir de um códon iniciador (ATG) alternativo na posição 54 (GNARRA *et al.*, 1994; KIM e KAELIN, 2004; MAHER e KAELIN, 1997).

Os primeiros estudos com pacientes com diagnóstico clínico de doença de VHL não conseguiram mostrar mutações no gene *VHL* em até 20% dos pacientes. Entretanto, relatos posteriores concluíram que as alterações no *VHL* podem ser demonstradas em quase 100% dos pacientes, se as técnicas de sequenciamento direto de DNA e *Southern-blot* forem complementadas por *Southern-blot* quantitativo e hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (KIM e KAELIN, 2004; LONSER *et al.*, 2003; ROCHA *et al.*, 2003; STOLLE *et al.*, 1998). Mais recentemente, novas técnicas para detecção de deleções e rearranjos gênicos têm sido utilizadas, como o *real-time* PCR e *Multiplex ligation-dependent amplification* (CASCON *et al.*, 2007; HATTORI *et al.*, 2006; HES *et al.*, 2007; HOEBEECK *et al.*, 2005).

Em geral, as mutações do *VHL* são bastante heterogêneas e distribuídas ao longo de toda a sequência codificadora. Aproximadamente 20% a 37% dos pacientes com VHL possuem deleções (grandes ou pequenas), 30% a 38% mutações de sentido trocado (tipo *missense*) e 23% a 27% mutações sem sentido (tipo *nonsense*) ou por alteração da fase de leitura (*frameshift*). Ao todo, mais de 500 mutações já foram descritas e podem ser acessadas em bancos de dados disponíveis (<http://www.umd.necker.fr:2005>; <http://web.ncifcrf.gov>; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) (KIM e KAELIN, 2004; MAHER e KAELIN, 1997; ROCHA *et al.*, 2003; STOLLE *et al.*, 1998).

REFERÊNCIAS

AMMERMAN, J.; LONER, R.R.; DAMBROSIA, J.; BUTMAN, J.A.; OLDFIELD, E.H. Long-term natural history of heangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. **Journal of Neurosurgery**, vol. 105, p.248-255, 2006.

BLANSFIELD, J.A.; CHOYKE, L.; MORITA, S.Y.; CHOYKE, P.L.; PINGPANK, J.F.; ALEXANDER, H.R.; SEIDEL, G.; SHUTACK, Y.; YULDASHEVA, N.; EUGENI, M.; BARTLETT, D.L.; GLENN, G.M.; MIDDELTON, L.; LINEHAN, W.M.; LIBUTTI, S.K. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). **Surgery**, vol. 142, p.814-818, 2007.

CASCON, A.; ESCOBAR, B.; MONTERO-CONDE, C.; RODRIGUEZ-ANTONA, C.; RUIZ-LLORENTE, S.; OSORIO, A.; MERCADILLO, F.; LETON, R.; CAMPOS, J.M.; GARCIA-SAGREDO, J.M.; BENITEZ, J.; MALUMBRES, M.; ROBLEDO, M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. **Human Mutation**, vol. 28, p.613-621, 2007.

CHOYKE, P.L.; GLENN, G.M.; WALTHER, M.M.; PATRONAS, N.J.; LINEHAN, W.M.; ZBAR, B. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. **Radiology**, vol. 194, p.629-642, 1995.

GLENN, G.M.; CHOYKE, P.L.; ZBAR, B.H. *et al.* Von Hippel-Lindau disease: clinical aspects and molecular genetics. *In: Problems in urologic surgery: benign and malignant tumors of the kidney.* ANDERSON, E.E. (editor). Philadelphia: Lippincott & Williams, 1990.

GNARRA, J.R.; TORY, K.; WENG, Y.; SCHMIDT, L.; WEI, M.H.; LI, H.; LATIF, F.; LIU, S.; CHEN, F.; DUH, F.M.; LUBENSKY, I.; DUAN, D.R.; FLORENCE, C.; POZZATTI, R.; WALTHER, M.M.; BANDER, N.H.; GROSSMAN, H.B.; BRAUCH, H.; POMER, S.; BROOKS, J.D.; ISAACS, W.B.; LERMAN, M.I.; ZBAR, B.; LINEHAN, W.M. Mutations of the VHL tumor suppressor gene in renal carcinoma. **Nature Genetics**, vol. 7, p.85-90, 1994.

HAMMEL, P.R.; VILGRAN, V.; TERRIS, B.; PENFORNIS, A.; SAUVANET, A.; CORREAS, J.M.; CHAUVEAU, D.; BALIAN, A.; BEIGELMAN, C.; O'TOOLE, D.; BERNARDES, P.; RUSZNIEWSKI, P.; RICHARD, S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. **Gastroenterology**, vol. 119, p.1087-1095, 2000.

HATTORI, K.; TERANISHI, J.; STOLLE, C.; YOSHIDA, M.; KONDO, K.; KISHIDA, T.; KANNO, H.; BABA, M.; KUBOTA, Y.; YAO, M. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. **Cancer Science**, vol. 97, p.400-405, 2006.

HES, F.J.; VAN DER LUIJT, R.B.; JANSSEN, A.L.W.; ZEWARD, R.A.; DE JONG, G.J.; LENDERS, J.W.; LINKS, T.P.; LUYTEN, .G.P.; SIJMONS, R.H.; EUSSEN, H.J.; HALLEY, D.J.; LIPS, C.J.; PEARSON, P.L.; VAN DEN OUWELAND, A.M.; MAJLOOR-KRAKAUER, D.F. Frequency of von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. **Clinical Genetics**, vol. 72, p.122-179, 2007.

HOEBEECK, J.; VAN DER LUIJT, R.B.; POPPE, B.; DE SMET, E.; YIGIT, N.; CLAES, K.; ZEWARD, R.; DE JONG, G.J.; DE PAEPE, A.; SPELEMAN, F.; VANDESOMPELE, J. Rapid detection of VHL exon deletions using real-time quantitative PCR. **Laboratory Investigation**, vol. 85, p.24-33, 2005.

JAGANNATHAN, J.; LONER, R.R.; SMITH, R.; DEVROOM, H.L.; OLDFIELD, E.H. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. **Journal of Neurosurgery**, vol. 108, p.210-222, 2008.

JIMENEZ, C.; COTE, G.; ARNOLD, A.; GAGEL, R.F. Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol. 91, p.2851-2858, 2006.

KIM, W.Y. e KAELIN, W.G. Role of VHL Mutation in Human cancer. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 22, p.4991-5004, 2004.

LONER, R.R.; GLENN, G.M.; WALTHER, M.; CHEW, E.Y.; LIBUTTI, S.K.; LINEHAN, W.M.; OLDFIELD, E.H. Von Hippel-Lindau disease. **Lancet**, vol. 361, p.2059-2067, 2003.

MAHER, E.R.; YATES, J.R.W.; FERGUNSON-SMITH, M.A. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease and in sporadic cerebellar hemangioblastoma and renal cell carcinoma. **Journal of Medical Genetics**, vol. 27, p.311-314, 1990.

_____ e KAELIN, W.G. von Hippel-Lindau disease. **Medicine**, vol. 76, p.381-391, 1997.

MANSKI, T.J.; HEFFNER, D.K.; GLENN, G.M.; PATRONAS, N.J.; PIKUS, A.T.; KATZ, D.; LEBOVICS, R.; SLEDJESKI, K.; CHOYKE, P.L.; ZBAR, B.; LINEHAN, W.M.; OLDFIELD, E.H. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. **Journal of the American Medical Association**, vol. 277, p.1461-1466, 1997.

MARTZ, C.H. von Hippel-Lindau disease: a genetic condition predisposing tumor formation. **Oncology Nursing Forum**, vol. 18, p.545-551, 1991.

NEWMANN, H.P. e WIESTLER, O.D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. **Lancet**, vol. 337, p.1052-1054, 1991.

OPOCHER, G.; CONTON, P.; SCHIAVI, F.; MACINO, B.; MANTERO, F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. **Familial Cancer**, vol. 4, p.13-16, 2005.

ROCHA, J.C.C.; SILVA, R.L.A.; MENDONÇA, B.B.; MARUI, S.; SIMPSON, A.J.G.; CAMARGO, A.A. High frequency of novel germline mutations in the *VHL* gene in the heterogeneous population of Brazil. **Journal of Medical Genetics**, vol. 40, p.e31, 2003.

STOLLE, C.; GLENN, G.; ZBAR, B.; HUMPHREY, J.S.; CHOYKE, P.; WALTHER, M.; PACK, S.; HURLEY, K.; ANDREY, C.; KLAUSNER, R.; LINEHAN, W.M. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. **Human Mutation**, vol. 12, p.417-423, 1998.

WANEBO, J.E.; LONSER, R.R.; GLENN, G.M.; OLDFIELD, E.H. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. **Journal of Neurosurgery**, vol. 98, p.82-94, 2003.

WONG, W.T.; AGRON, E.; COLEMAN, H.R.; REED, G.F.; CSAKY, K.; PETERSON, J.; GLENN, G.; LINEHAN, W.M.; ALBERT, P.; CHEW, E.Y. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomatosis. **Archives of Ophthalmology**, vol. 125, p.239-245, 2007.

19 - SÍNDROME DE COWDEN

Patricia Ashton-Prolla^{a,b} e Patrícia Izetti Ribeiro^c

^aDepartamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

^bServiço de Genética Médica e Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

^cFaculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

DEFINIÇÃO

A Síndrome de Cowden (MIM #158350) é uma doença genética de herança autossômica dominante que se caracteriza por lesões cutâneas típicas e maior predisposição a diversas neoplasias (PILARSKI e ENG, 2004; WILLIARD *et al.*, 1992). Sua incidência é estimada em 1:200.000 indivíduos, provavelmente uma subestimativa por subdiagnóstico. Clinicamente, caracteriza-se por triquilemomas (lesões patognomônicas), pápulas de mucosa oral, hiperqueratose acral, macrocefalia, pólipos intestinais hamartomatosos, doença fibrocística da mama e lesões benignas da tireoide, além de tumores malignos da tireoide, mama e endométrio. O gene associado à síndrome foi localizado na região cromossômica 10q23-31 e recebeu o nome de *PTEN* (*Phosphatase and Tensin Homologue*).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

1) Lesões mucocutâneas - consistem de: (1) pápulas liquenoides achatadas de distribuição centrofacial com tendência ao agrupamento ao redor dos olhos, nariz e boca; (2) lesões verrucosas papilomatosas em ouvidos, olhos, nariz e na mucosa bucal, orofaringe e laringe; (3) pápulas achatadas hiperqueratósicas verrucosas planas no dorso das mãos e punhos; (4) queratoses translúcidas nas palmas, plantas e face lateral de mãos e pés, que lembram queratoses arsenicais; (5) lipomas múltiplos; (6) angiomas cutâneos e (7) os triquilemomas, hamartomas da raiz ou bainha externas de folículos pilosos, que são patognomônicos (PERRIARD *et al.*, 2000; VETTORATO *et al.*, 2003; WEARY *et al.*, 1972).

2) Neoplasias malignas – câncer de mama ocorre em cerca de 30% das mulheres portadoras de mutações germinativas no gene *PTEN*. Outros tumores frequentes são adenocarcinoma de endométrio e carcinomas papilar e folicular de tireoide. Outros tumores têm sido descritos na literatura com uma frequência aumentada entre portadores: câncer de cólon, carcinoma de rim, ovário, melanoma, carcinoma epidermoide e basocelular, carcinoma de células de Merkel e glioma retinal, melanoma, linfomas e hepatocarcinoma (BOTMA *et al.*, 2002; HANSEN e FRYNS, 1995; MALLORY, 1995; TAKENOSHITA *et al.*, 1993).

3) Neoplasias e alterações benignas - doenças da tireoide costumam ocorrer em 67% dos casos e incluem bócio colóide, adenoma folicular, carcinoma papilar e folicular,

oncocitoma e cisto tireoglossos. A doença de Lhermitte-Duclos, definida pela ocorrência de gangliocitoma displásico do cerebelo, está frequentemente associada a mutações no gene *PTEN*, mesmo na ausência de sinais ou sintomas clínicos característicos de Síndrome de Cowden. Aproximadamente 60% dos indivíduos apresentam pólipos hamartomatosos no estômago, intestino delgado e cólon. Também são comuns lipomas, fibroadenomas da mama e hemangiomas.

4) Outras condições associadas - um distúrbio que parece estar relacionado a mutações germinativas no gene *PTEN* é o autismo. Segundo BUTLER *et al.* (2005), aproximadamente 20% dos pacientes com autismo e macrocefalia apresentam mutações germinativas em *PTEN*. Na literatura, são ainda descritas alterações oculares, menstruação irregular, manchas café com leite, doença periodontal, língua plicata e anemia como manifestações da síndrome (BOTMA *et al.*, 2002; HANSEN e FRYNS, 1995; MALLORY *et al.*, 1995; TAKENOSHITA *et al.*, 1993).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Crítérios para o diagnóstico clínico foram estabelecidos pelo *International Cowden Consortium Operational Diagnostic Criteria* e são divididos em três categorias (Quadro 19.1). O diagnóstico é feito quando houver um ou mais dos seguintes: (1) pelo menos seis lesões patognomônicas de pele; (2) dois critérios maiores (sendo um macrocefalia ou doença de Lhermitte-Duclos); (3) um critério maior e pelo menos três critérios menores; (4) quatro critérios menores.

Quadro 19.1 - Critérios para o diagnóstico clínico da Síndrome de Cowden

Critérios Patognomônicos	Critérios Maiores	Critérios Menores
Lesões mucocutâneas	Carcinoma de mama	Outras lesões da tireoide (adenoma ou bócio)
Triquilemomas faciais	Carcinoma de tireoide (não medular)	Retardo mental (QI ≤ 75)
Ceratoses acrais	Macrocefalia	Hamartomas gastrointestinais
Pápulas papilomatosas	Doença de Lhermitte-Duclos	Doença fibrocística da mama
Lesões mucosas	Carcinoma de endométrio	Lipomas
		Fibromas
		Tumores genitourinários ou malformações

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da Síndrome de Cowden inclui duas outras entidades clínicas também associadas a mutações no gene *PTEN*: Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e a Síndrome de Proteus.

A Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba é um distúrbio congênito caracterizado por macrocefalia, pólipos intestinais, lipomas e máculas pigmentadas na glândula do pênis. Outras características encontradas em indivíduos com a síndrome são alto peso ao nascer, atraso do desenvolvimento e deficiência mental (50%), processo miopático proximal (60%), *pectus excavatum*, escoliose (50%) e hiperextensibilidade (GORLIN *et al.*, 1992; JONES, 1997).

A Síndrome de Proteus tem apresentação clínica bastante variável envolvendo malformações congênitas, hamartomas de múltiplos tecidos, hiperqueratose e nevos do tecido conectivo e epidérmico. As manifestações comumente se apresentam ao nascimento e persistem ou progridem ao longo do período pós-natal. Tumores benignos ou malignos não são frequentes, mas cistoadenomas de ovário, tumores testiculares, adenomas monomórficos da parótida e tumores do sistema nervoso central podem ocorrer (COHEN, 1999).

Outros diagnósticos que devem ser considerados na avaliação de um paciente com suspeita de Síndrome de Cowden são a Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome de Birt-Hogg-Dube (caracterizada por uma tríade de fibrofoliomas, tricodiscomas e acrocórdons associada a um risco aumentado de carcinoma do rim), Síndrome de Gorlin (síndrome de predisposição hereditária ao carcinoma basocelular, fibromas, hamartomas e meduloblastoma), Polipose Juvenil e Neurofibromatose tipo 1.

DADOS MOLECULARES

O gene *PTEN* atua no ciclo celular como um supressor de tumor, estando a sua atividade relacionada à manutenção do controle de proliferação celular. Mutações no gene *PTEN* são encontradas em aproximadamente 80% dos indivíduos com diagnóstico clínico de Síndrome de Cowden (MARSH *et al.*, 1999) e sua maioria consiste de alterações pontuais observadas ao longo de todo o gene, exceto no último éxon (BONNEAU e LONGY, 2000). Estudos recentes têm identificado grandes rearranjos no gene *PTEN*, os quais poderiam explicar os casos com fenótipo característico e ausência de mutações pontuais no gene.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O diagnóstico molecular geralmente é feito por sequenciamento direto de *PTEN*. Nos casos de resultado negativo para mutações pontuais, o próximo passo é o rastreamento para rearranjos gênicos, o qual pode ser realizado por técnicas como MAPH (*Multiplex Amplifiable Probe Hybridization*) ou MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) (CHIBON *et al.*, 2008).

RASTREAMENTO DE INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

As recomendações de rastreamento e seguimento são direcionadas à identificação precoce dos tumores que fazem parte da síndrome e estão indicadas para aqueles que têm o diagnóstico clínico, são portadores obrigatórios pelo heredograma ou têm mutação

confirmada no gene *PTEN*. Não há consenso na literatura quanto aos exames de seguimento que devem ser solicitados para afetados, sua periodicidade e à idade de início. As diretrizes de rastreamento sugeridas pelo NCCN (*National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2008*) são resumidas no Quadro 19.2.

Quadro 19.2 - Recomendações de rastreamento de câncer em pacientes com Síndrome de Cowden

Tipo de câncer	Recomendação	Intervalo
Tireoide	Exame clínico	Anual a partir dos 18 anos de idade ou 5 antes da idade do diagnóstico mais precoce na família
	Ecografia	
Mama	Mamografia, ecografia mamária e/ou RNM das mamas	Anual a partir dos 30 anos ou 5 anos antes da idade do diagnóstico mais precoce na família(**)
Rim	Citologia urinária Ecografia renal (*)	Anual
Ovário	Ecografia transvaginal CA 125	Semestral a partir dos 35 anos ou 5-10 anos antes da idade do diagnóstico mais precoce na família
Endométrio	Biópsia aspirativa	Anual a partir dos 35-40 anos ou 5 anos antes do primeiro caso na família em pré-menopáusicas
	Ultrassonografia	Anual em pós-menopáusicas

(*) em indivíduos com história familiar de tumores do trato urinário.

(**) com base em recomendações de especialistas, a Sociedade Americana de Câncer (ACS, *American Cancer Society*) atualmente recomenda a realização de ressonância nuclear magnética das mamas como exame adjunto à mamografia, no rastreamento do câncer de mama em mulheres com síndrome de Cowden

REFERÊNCIAS

BONNEAU, D. e LONGY, M. Mutations of the Human *PTEN* Gene. **Human Mutation**, vol.16, p.109-122, 2000.

BOTMA, M.; RUSSEL, D.I.; KELL, R.A. Cowden's disease: a rare cause of oral papillomatosis. **Journal of Laryngology & Otology**, vol. 116, p.221-223, 2002.

BUTLER, M.G.; DASOUKI, M.J.; ZHOU, X.P.; TALEBIZADEH, Z.; BROWN, M.; TAKAHASHI, T.N.; MILES, J.H.; WANG, C.H.; STRATTON, R.; PILARSKI, R.; ENG, C. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline *PTEN* tumour suppressor gene mutations. **Journal of Medical Genetics**, vol. 42, p.318-321, 2005.

CHIBON, F.; PRIMOIS, C.; BRESSIEUX, J.M.; LACOMBE, D.; LOK, C.; MAURIAC, L.; TAIEB, A.; LONGY, M. Contribution of *PTEN* large rearrangements in Cowden disease: a MAPH screening approach. **Journal of Medical Genetics**, vol. 45, p.657-665, 2008.

COHEN, M.M. Overgrowth syndromes: an update. **Advances in Pediatrics**, vol. 46, p.441-491, 1999.

GORLIN, R.J.; COHEN, M.M.; CONDON, L.M.; BURKE, B.A. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, vol. 44, p.307-314, 1992.

HANSEN, A.M.N. e FRYNS, J.P. Cowden syndrome (syndrome of the mouth). **Journal of Medical Genetics**, vol. 32, p.117-119, 1995.

JONES, K.L. **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation**. Philadelphia: Saunders, 1997.

MALLORY, S.B. Cowden syndrome (multiple hamartomas syndrome). **Dermatologic Clinics**, vol. 13, p.27-31, 1995.

MARSH, D.J.; KUM, J.B.; LUNETTA, K.L.; BENNET, M.J.; GORLIN, R.J.; AHMED, S.F.; BODURTHA, J.; CROWE, C.; CURTIS, M.A.; DASOUKI, M.; DUNN, T.; FEIT, H.; GERAGHTY, M.T.; GRAHAM, J.M.Jr.; HODGSON, S.V.; HUNTER, A.; KORF, B.R.; MANCHESTER, D.; MIESFELDT, S.; MURDAY, V.A.; NATHANSON, K.L.; PARISI, M.; POBER, B.; ROMANO, C.; ENG, C, *et al.* *PTEN* mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. **Human Molecular Genetics**, vol. 8, p.1461-1472, 1999.

National Comprehensive Cancer Network. URL: www.nccn.org

PERRIAD, J.; SAURAT, J.; HARMS, M. An Overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. **Journal of the American Academy of Dermatology**, vol. 42, p.348-350, 2000.

PILARSKI, R. e ENG, C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the *PTEN* hamartomas tumour syndrome. **Journal of Medical Genetics**, vol. 41, p.323-326, 2004.

TAKENOSHITA, Y.; KUBO, S.; TAKEUCHI, T.; IIDA, M. Oral and facial lesions in Cowden's disease. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, vol. 51, p.682-687, 1993.

VETTORATO, G.; SOUZA, P.R.M.; BOZKO, M.P.; LAMB, F.M. Doença de Cowden ou Síndrome dos Hamartomas Múltiplos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 78, p.209-213, 2003.

WEARY, P.E.; GORLIN, R.J.; GENTRY, W.C.Jr.; COMER, J.E.; GREER, K.E. Multiple Hamartoma syndrome (Cowden's Disease). **Archives of Dermatology**, vol. 106, p.682-689, 1972.

WILIARD, W.; BORGEM, P.; BOL, R.; TIWARI, R.; OSBORNE, M. Cowden's disease: a case report with analysis at the molecular level. **Cancer**, vol. 69, p.2969-2974, 1992.

20 - RETINOBLASTOMA HEREDITÁRIO

Anna Claudia Evangelista dos Santos^a, Evandro Lucena^b e Fernando Regla Vargas^{c,d}

^a*Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer*

^b*Serviço de Oftalmologia, Instituto Nacional de Câncer*

^c*Departamento de Genética, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro*

^d*Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer*

O retinoblastoma (MIM #180200) é um tumor maligno das células embrionárias da retina. Ocorre em crianças, especialmente abaixo de cinco anos. A incidência é de um a cada 15 mil a 20 mil nascimentos (SHIELDS e SHIELDS, 2004). Este tumor é considerado um modelo no estudo do câncer hereditário, não apenas pelo alto percentual de casos hereditários, mas também por ter sido o modelo utilizado por KNUDSON *et al.* (1975) para descrever o papel dos genes supressores tumorais em câncer hereditário.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O principal modo de apresentação clínica é a leucocoria (reflexo branco na pupila), presente em 60% dos casos. O estrabismo, presente em 20% dos casos, é o segundo sintoma mais frequente e costuma preceder ou acompanhar a leucocoria. Ainda podem ser observados em menor frequência: glaucoma, uveíte, celulite periorbitária, hifema ou hemorragia vítrea. Manifestações atípicas são mais frequentes em crianças mais velhas. O diagnóstico clínico do retinoblastoma é usualmente demonstrado através de exame do fundo de olho por oftalmoscopia binocular indireta. Métodos de imagem (ultrassonografia, tomografia, ressonância magnética) podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico e para o estadiamento do tumor. O tumor pode ser unifocal ou multifocal. Indivíduos com retinoblastoma unilateral geralmente têm um único foco tumoral (doença unifocal). Cerca de 60% dos indivíduos têm doença unilateral, com idade média ao diagnóstico de 24 meses e 40% têm doença bilateral com idade média ao diagnóstico de 15 meses. História familiar de retinoblastoma é observada em aproximadamente 10% dos casos. Aproximadamente 15% dos indivíduos com retinoblastoma unilateral podem apresentar múltiplos focos tumorais (doença multifocal). Contudo, em muitos indivíduos com retinoblastoma unilateral o tumor é grande e não é possível determinar, com precisão, se existe mais de um foco tumoral. Na grande maioria dos indivíduos com retinoblastoma bilateral, um ou ambos os olhos mostram tumores multifocais. Implantes tumorais (sementes) intraoculares podem mimetizar tumores multifocais.

O retinoblastoma é considerado trilateral quando um tumor geralmente bilateral coexiste com um pinealoma ou com um tumor neuroectodérmico primitivo. Pinealomas são tumores das células precursoras da retina derivadas da placa neuroectodérmica

localizadas na glândula pineal. São tumores raros e, ao contrário do retinoblastoma, apresentam comportamento agressivo e geralmente fatal. Além do retinoblastoma, outras lesões retinianas podem ser observadas. Estas lesões variam desde cicatrizes retinianas a atrofia ocular resultante da regressão espontânea de um retinoblastoma, e podem incluir tumores retinianos denominados retinocitoma ou retinoma, os quais representam um retinoblastoma que sofreu parada em seu crescimento. A histopatologia confirma o diagnóstico e é importante investigar cuidadosamente o nervo ótico para identificar possível invasão de células tumorais.

Os objetivos do tratamento são primeiro a preservação da vida, depois do órgão e finalmente da visão. A escolha do melhor esquema terapêutico depende de uma série de fatores: estágio tumoral, número de focos tumorais (unifocal, multifocal, bilateral), localização e tamanho do tumor, presença de implantes vítreos e idade da criança. As opções terapêuticas incluem enucleação, crioterapia, fotocoagulação, termoterapia transpupilar com laser, radioterapia com feixe externo e braquiterapia com placas episclerais (GILCHRIST e ROBERTSON, 2000).

RETINOBLASTOMA HEREDITÁRIO

O retinoblastoma ocorre em células retinianas que acumularam mutações de perda de função em ambos os alelos do gene supressor tumoral *RB1*. Este é o único gene sabidamente associado ao aparecimento do retinoblastoma. Indivíduos heterozigotos para uma mutação de perda de função em um único alelo do gene *RB1* são considerados portadores de mutação germinativa e, conseqüentemente, são considerados portadores de retinoblastoma hereditário. Indivíduos portadores de mutações germinativas em *RB1* apresentaram risco aumentado não apenas de retinoblastoma uni ou bilateral, mas também um risco menor de desenvolvimento de tumores extraoculares primários. A maioria destas neoplasias primárias extraoculares são osteossarcomas, sarcomas de tecidos moles ou melanomas. Estes tumores costumam se manifestar na adolescência e vida adulta.

GENÉTICA

O gene *RB1* possui 27 éxons e codifica uma proteína nuclear envolvida na regulação da transição G1 → S do ciclo celular. Já foram identificadas mais de 700 mutações pontuais ao longo do gene *RB1*, a maioria resultando em códons de terminação. O tipo de mutação patogênica mais frequentemente observado é transição C→T em códons CGA (gerando códons de terminação UGA), distribuída ao longo do gene. Na maioria dos casos de retinoblastoma familiar, os indivíduos afetados desenvolvem tumores multifocais em ambos os olhos. Nestas famílias, geralmente, segregam-se alelos nulos (não funcionais) do gene *RB1*, resultado de mutações sem sentido ou mutações que alteram a fase de leitura do gene. Com raras exceções, alelos nulos estão associados à penetrância completa. Menos de 10% dos casos familiares mostram um fenótipo de “baixa penetrância” com

expressividade reduzida (doença unilateral) e penetrância incompleta (menor do que 25%). Nestas famílias, geralmente, segregam-se alelos com mutações de substituição (sinônimas e não sinônimas) ou mutações que não alteram a fase de leitura, mutações que alteram o processamento do RNA mensageiro, ou mutações na região promotora do gene *RB1* (LOHMANN e GALLIE, 2007; TAYLOR *et al.*, 2007).

INVESTIGAÇÃO CITOMOLECULAR

As seguintes técnicas são atualmente utilizadas no diagnóstico citogenético e molecular do retinoblastoma:

1. O rastreamento de mutações através de amplificação por PCR seguida de sequenciamento identifica mutações de ponto, que são responsáveis por cerca de 70% das mutações oncogênicas em *RB1*.
2. A análise cromossômica em linfócitos do sangue periférico detecta deleções citogeneticamente visíveis ou outros rearranjos em cerca de 5% dos indivíduos com retinoblastoma unilateral e 7,5% dos indivíduos com doença bilateral. Recomenda-se resolução citogenética de 600 a 650 bandas e análise de, pelo menos, 30 metáfases para detecção de rearranjos em mosaico, que podem estar presentes em até 1% dos casos (LOHMANN *et al.*, 2002).
3. Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) detecta deleções submicroscópicas na região cromossômica 13q14.
4. Genotipagem de marcadores polimórficos utilizando microssatélites localizados dentro ou nas proximidades do gene *RB1* podem ser usados em quatro situações: (a) para detectar ausência de um alelo parental na criança, que pode indicar presença de uma deleção germinativa *de novo*; (b) na comparação entre amostra tumoral e de sangue periférico na criança afetada para detectar deleções somáticas que resultam em perda de um alelo; (c) rastrear o alelo mutante em uma família com mais de dois afetados; (d) determinar se um indivíduo em risco em uma família na qual há apenas um afetado herdou algum alelo presente no indivíduo afetado.
5. Outros métodos de pesquisa de grandes rearranjos, como MLPA (*Multiple Ligation-dependent Probe Amplification*) e PCR multiplex quantitativo (RICHTER *et al.*, 2003) podem detectar grandes e pequenas deleções e duplicações, que são responsáveis por 15% das mutações oncogênicas em *RB1*.
6. Análise de metilação: hipermetilação da região promotora do gene *RB1* é observada em 10% dos portadores de retinoblastoma unilateral esporádico (ZECHNIGK *et al.*, 2004).

VIGILÂNCIA

A detecção de segundo tumor ocular em indivíduos com retinoblastoma ou indivíduos em alto risco de desenvolver retinoblastoma deve incluir exame fundoscópico (se necessário

sob anestesia), que deve ser realizado logo após o nascimento e a cada três a quatro semanas no primeiro ano de vida. A partir daí realizar exame fundoscópico a cada dois a três meses até os três anos, seguido de exame ocular semestral até os 12 anos. O exame ocular deve, preferencialmente, ser realizado por oftalmologista com experiência em retinoblastoma. Os seguintes indivíduos necessitam de vigilância:

1. Portadores de retinomas ou outras lesões associadas ao retinoblastoma.
2. Crianças portadoras de mutação germinativa patogênica no gene *RB1*.
3. Crianças com retinoblastoma unilateral ou bilateral.
4. Crianças com risco para o desenvolvimento de retinoblastoma que não realizaram teste molecular: irmandades, com até 12 anos de idade, de crianças portadoras de retinoblastoma hereditário. Crianças em risco e que não herdaram uma mutação patogênica sabidamente presente na família devem também ser examinadas por oftalmologista logo após o nascimento.

TUMORES EXTRAOCULARES

Não existem protocolos disponíveis de rastreamento de tumores extraoculares em portadores de retinoblastoma. Entretanto, devido ao alto risco de sarcoma, os pais e clínicos devem estar atentos a queixas de dor óssea ou aparecimento de nódulos, massas ou manchas e prontamente investigar. Alguns autores sugerem que a exposição a agentes que lesam o DNA, como radioterapia, tabaco e luz ultravioleta, aumenta em três vezes o risco de outros cânceres em pacientes com retinoblastoma hereditário (FLETCHER *et al.*, 2004; KLEINERMAN *et al.*, 2005). É fundamental o controle de exposição à luz solar e o uso de protetores, devido ao risco aumentado de melanoma.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

1. Probando com anomalia cromossômica: estudo citogenético dos pais, se necessário complementado com FISH para exclusão de rearranjos cromossômicos balanceados.
2. Quando o probando apresenta mutação germinativa oncogênica em *RB1* deve-se proceder à identificação molecular desta mutação nos pais. Isto pode resultar em duas situações possíveis:
 - (a) mutação identificada no progenitor que tem risco aumentado de desenvolvimento dos tumores secundários não oculares e de transmissão da mutação;
 - (b) mutação não identificada nos progenitores: ou o probando é portador de mutação germinativa *de novo* (90% a 94%), ou um dos progenitores é portador de mosaicismos para a mutação (SIPPEL *et al.*, 1998) detectada no probando (6% a 10%).
3. Se um dos progenitores for portador obrigatório (seja por história familiar positiva, por ser portador de lesão ocular associada ao retinoblastoma ou por ser portador de mutação germinativa patogênica em *RB1*), o risco para a prole é de aproximadamente 50%. Para o conjunto das mutações germinativas a penetrância média é de 90%. A maioria dos casos, porém, é devida a mutações com penetrância de 99%.

4. Se os progenitores não são portadores da mutação identificada no probando, o risco para irmandades é de 3%, devido à possibilidade de mosaïcismo germinal (DRAPER *et al.*, 1992).
5. Probando com mosaïcismo para mutação em *RB1*: o evento mutacional foi pós-zigótico, sendo os pais não portadores e, neste caso, o risco da irmandade é semelhante ao populacional.
6. Se a realização de teste molecular não for possível, ou o resultado deste for não informativo: utilizar tabela de risco empírico baseada na apresentação tumoral (unifocal ou multifocal) e história familiar, mostrada a seguir.
7. Probando com retinoblastoma bilateral com história familiar negativa: assume-se a presença de mutação germinativa com risco de transmissão de 50%. Caso a mutação seja conhecida é possível realizar diagnóstico preditivo na prole.
8. Probando com retinoblastoma unilateral unifocal com história familiar negativa: risco de recorrência de 6%, levando-se em conta a possibilidade de mosaïcismo germinal ou de mutação germinativa de expressividade reduzida (LOHMANN e GALLIE, 2004). Caso o teste genético no tumor identifique uma ou ambas as mutações, estas podem ser testadas em sangue periférico, gerando dois desfechos possíveis:
 - (a) mutação presente no tumor e no sangue periférico: neste caso o risco de transmissão para a prole é de 50%;
 - (b) mutação não presente em leucócitos: risco para a prole de 0,6%, levando em conta risco de 1,2% de mosaïcismo germinal.
9. Probando com retinoblastoma unilateral multifocal com história familiar negativa: risco de recorrência de 6% a 50%, levando-se em conta a possibilidade de mosaïcismo germinal (Quadro 20.1).

Quadro 20.1 - Riscos de recorrência de acordo com a apresentação tumoral

Apresentação	História familiar	Risco irmandade	Risco prole
Bilateral	+	50%	50%
Bilateral	-	2% ^(a)	50%
Multifocal	-	1%-2% ^(a)	6%-50%
Unifocal	-	1%	2%-6%
Unifocal	+	Variável ^(b)	Variável ^(b)

(a) Se não há irmã(o)s não afetados; (b) depende da penetrância da mutação.

Fonte: LOHMANN, www.genetests.org

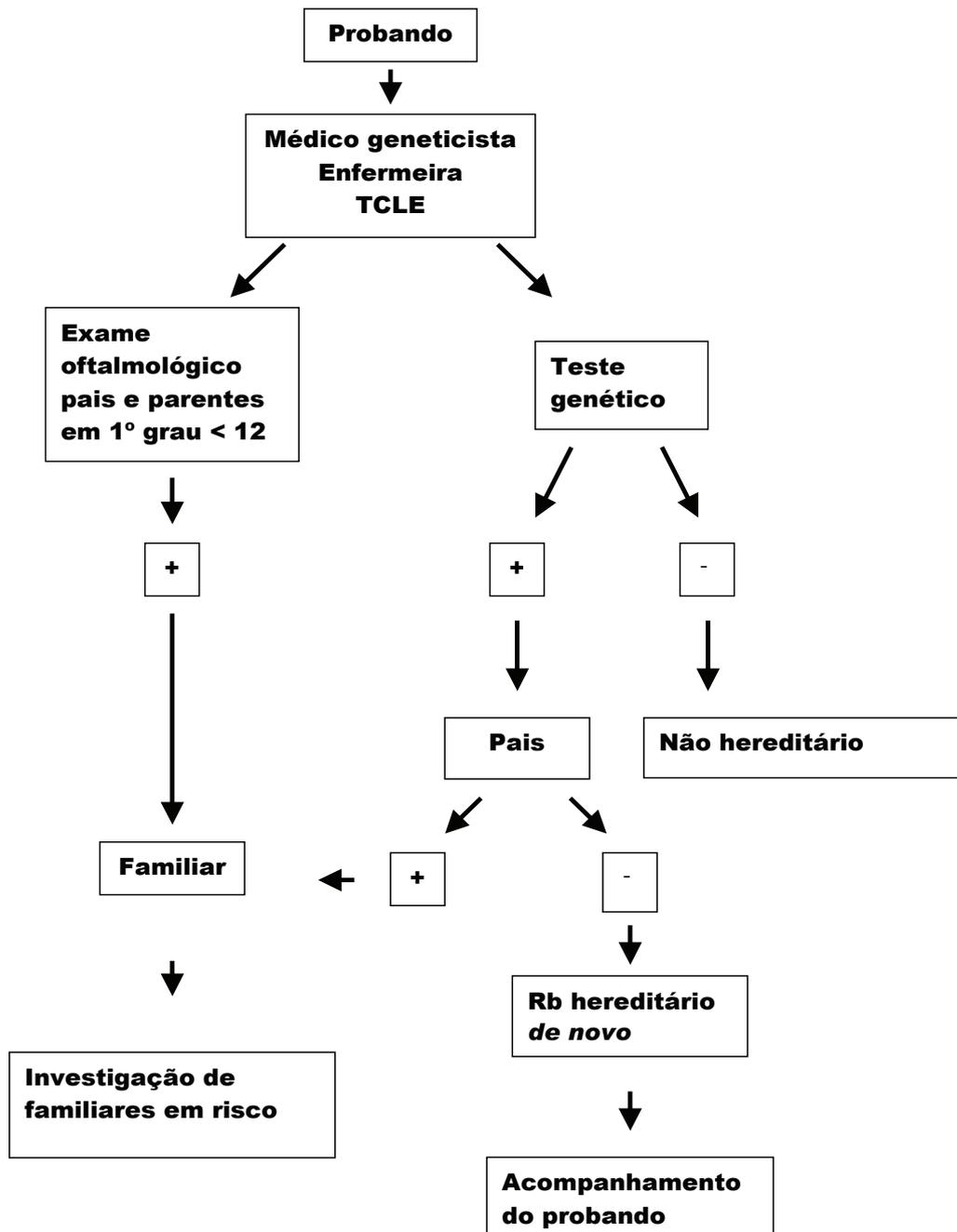


Figura 20.1 – Fluxograma de investigação no aconselhamento genético de retinoblastoma

REFERÊNCIAS

DRAPER, G.J.; SANDERS, B.M.; BROWNBILL, P.A.; HAWKINS, M.M. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counseling. **British Journal of Cancer**, vol. 66, p.211-219, 1992.

FLETCHER, O.; EASTON, D.; ANDERSON, K.; GILHAM, C.; JAY, M.; PETO, J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 96, p.357-363, 2004.

GILCHRIST, G.S. e ROBERTSON, D.M. Retinoblastoma. *In*: **Nelson Tratado de Pediatria**. BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B. (editores). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1538, 2000.

KLEINERMAN, R.A.; TUCKER, M.A.; TARONE, R.E.; ABRAMSON, D.H.; SEDDON, J.M.; STOVALL, M.; LI, F.P.; FRAUMENI, J.F. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 23, p.2272-2279, 2005.

KNUDSON, A.G.J.; HETHCOTETF, H.W.; BROWNT, B.W. Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 72, p.5116-5120, 1975.

LOHMANN, D.R e GAILLE, B.L. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. **American Journal of Medical Genetics**, vol. 129C, p.23-28, 2004.

_____; **Retinoblastoma**: Gene Reviews. URL: www.genetests.org

____e SCHEFFER, H. **Best practice guidelines for molecular analysis of retinoblastoma**. European Molecular Genetics Quality Network, 2002.

RICHTER, S.; VANDEZANDE, K.; CHEN, N.; ZHANG, K.; SUTHERLAND, J.; ANDERSON, J.; HAN, L.; PANTON, R.; BRANCO, P.; GALLIE, B. Sensitive and efficient detection of *RB1* gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. **American Journal of Human Genetics**, vol. 72, p.253-269, 2003.

SHIELDS, C.L. e SHIELDS, L.L. Retinoblastoma. **Revista da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo**, vol. 8, p.10-15, 2004.

SIPPEL, K.C.; FRAIOLI, R.E.; SMITH, G.D.; SCHALKOFF, M.E.; SUTHERLAND, J.; GALLIE, B.L.; DRYJA, T.P. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. **American Journal of Human Genetics**, vol. 62, p.610-619, 1998.

TAYLOR, M.; DEHAINAULT, C.; DESJARDINS, L.; DOZ, F.; LEVY, C.; SASTRE, X.; COUTURIER, J.; STOPPAP-LYONNET, D.; HOUDAYER, C.; GAUTHIER-VILLARS, M. Genotype-phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. **Human Mutation**, vol. 28, p.284-293, 2007.

ZECHNIGK, M.; BOHRINGER, S.; PRICE, E.A.; ONADIM, Z.; MASSHOFER, L.; LOHMANN, D.R. A novel real-time PCR assay for quantitative analysis of methylated alleles (QAMA): analysis of the retinoblastoma locus. **Nucleic Acids Research**, vol. 32, p.e125, 2004.

21 - TUMOR DE WILMS

Fernando Regla Vargas^{a,b} e José Carlos Cabral de Almeida^c

^a*Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer*

^b*Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro*

^c*Departamento de Genética Médica, Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ*

O tumor de Wilms (TW; MIM #19470) representa o tumor renal mais frequente na infância e um dos tumores sólidos pediátricos mais comuns. Tem uma prevalência aproximada de 1/10.000 crianças menores que seis anos. O TW geralmente apresenta-se como uma massa abdominal, que pode associar-se à dor abdominal, febre, anemia, hematúria e hipertensão arterial. Os estudos de imagem (ultrassonografia, tomografia, ressonância magnética) podem sugerir o diagnóstico, porém o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido através da histologia. Um esquema multimodal de tratamento, incluindo cirurgia (nefrectomia/resssecção tumoral com esvaziamento ganglionar), quimioterapia e, em alguns casos, radioterapia é o tratamento de escolha. Alguns grupos advogam o uso de quimioterapia neoadjuvante, enquanto outros não o recomendam (DE KRAKER e JONES, 2005; METGZER e DOME, 2005). O tumor pode invadir estruturas contíguas como o hilo ou a cápsula renal, e desenvolver metástases à distância, as mais comuns para pulmões e fígado. Com o tratamento multimodal a sobrevida hoje é em torno de 85%. Em aproximadamente 5% a 10% das crianças, o tumor é de apresentação bilateral ou multicêntrica. A idade média ao diagnóstico é de 42 a 47 meses para os tumores bilaterais e/ou multifocais, e de 30 a 33 meses para os tumores unilaterais. Embora a maioria dos casos seja de ocorrência esporádica e apresentação isolada, uma pequena proporção ocorre como parte de uma síndrome de etiologia genética e/ou apresenta recorrência familiar (BRESLOW *et al.*, 1993; METGZER e DOME, 2005).

O TW, classicamente, apresenta uma histologia dita trifásica, composta de blastema, epitélio e estroma, os quais podem estar presentes em proporções variáveis. Ocasionalmente, elementos heterólogos (neuroglia, células ganglionares, musculares, dentre outros) podem ser observados. Em cerca de 6% dos tumores se observa anaplasia (figuras mitóticas irregulares, núcleos grandes, hipercromasia), sendo que estes tumores associam-se a prognóstico mais reservado. A anaplasia pode ser difusa ou focal (METGZER e DOME, 2005).

Modelos atuais para explicar o desenvolvimento do tumor de Wilms consideram que este tumor pode desenvolver-se a partir de restos nefrogênicos que persistem após o nascimento. Restos nefrogênicos são focos benignos de células renais embrionárias. São observados em cerca de 1% dos recém-nascidos, a maioria regride, porém alguns podem persistir na vida pós-natal. Os restos podem ter localização intralobar ou perilobar. Os restos intralobares são usualmente solitários, localizados no centro do lobo renal, e estão associados a mutações e/ou deleções do gene *WT1* em 11p13 e às síndromes

de predisposição WAGR e Denys-Drash. Os restos perilobares localizam-se na periferia renal, são usualmente múltiplos e associam-se às síndromes de sobre-crescimento como a síndrome de Beckwith-Wiedemann. Restos nefrogênicos são observados na maioria das síndromes que cursam com predisposição aumentada para TW (BECKWITH, 1998; *et al.*, 1990; BRESLOW *et al.*, 2006).

Quanto à sua etiologia, os restos nefrogênicos são considerados lesões precursoras desenvolvidas a partir de um primeiro evento mutacional. Eventos mutacionais subsequentes levarão ao desenvolvimento do TW. Aparentemente, alterações em mais de uma via de desenvolvimento podem resultar em TW. Estas alterações são somáticas em 90% a 95% dos tumores e alterações germinativas são observadas em 5% a 15% dos portadores. Alterações germinativas herdadas são responsáveis por formas familiares de TW (BRESLOW *et al.*, 1993).

As principais síndromes de predisposição ao TW encontram-se delineadas a seguir. As síndromes WAGR, Denys-Drash e Frasier estão associadas a alterações na região cromossômica 11p13, enquanto que a síndrome de Beckwith-Wiedemann e a hemi-hipertrofia associam-se a alterações genéticas e/ou epigenéticas na região cromossômica 11p15 (ROYER-POKORA *et al.*, 2004).

1. Síndrome WAGR: o acrônimo WAGR significa **W**ilms + **A**niridia + anomalias **G**enito-urinárias + **R**etardo de desenvolvimento. Causada por deleção da região cromossômica 11p13, especificamente dos genes *WT1* (TW) e *PAX6* (aniridia). Os TW associados à síndrome WAGR normalmente apresentam restos nefrogênicos intralobares, histologia e evolução favoráveis. No entanto, quase um terço dos portadores de WAGR que sobrevivem ao TW desenvolvem insuficiência renal, mais tarde na vida.
2. Síndrome de Denys-Drash: esta síndrome cursa com TW associado a pseudo-hermafroditismo e esclerose mesangial difusa que resultará em insuficiência renal. Causada por mutações germinativas no gene *WT1*, especialmente nos éxons 8 e 9 do gene. Esta síndrome cursa com alto risco (90%) de desenvolvimento de TW.
3. Síndrome de Frasier: pseudo-hermafroditismo em associação com glomérulo-esclerose focal segmentar, gonadoblastoma e TW. É causada por mutações de ponto no sítio doador de *splicing* do íntron 9 do gene *WT1*. O risco de desenvolvimento de TW nesta síndrome é baixo.
4. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: síndrome de sobre-crescimento com macrossomia ao nascimento, visceromegalias, sinais dismórficos característicos e propensão aumentada ao desenvolvimento de tumores sólidos na infância, especialmente TW. Uma série de alterações genéticas ou epigenéticas germinativas na região cromossômica 11p15 podem resultar na síndrome de Beckwith-Wiedemann e/ou em hemi-hipertrofia. Estas alterações são, na sua maioria, esporádicas, porém em 10% dos casos mutações germinativas no gene *KCNQ1* (localizado em 11p15) são responsáveis por uma forma autossômica dominante da doença. O risco de desenvolvimento de TW nesta condição é de cerca de 5%. A hemi-hipertrofia é um achado que pode estar associado ao fenótipo

da síndrome de Beckwith-Wiedemann ou pode apresentar-se como achado isolado. Indivíduos com síndrome de Beckwith-Wiedemann com hemi-hipertrofia apresentam maior risco de desenvolvimento de tumores na infância.

Além destas, várias outras doenças genéticas apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de TW. As principais são relacionadas no Quadro 21.1.

Quadro 21.1 - Principais doenças genéticas associadas ao aparecimento de TW

Anemia de Fanconi, subgrupo D2, associado a mutações bialélicas em *BRCA2*
Aneuploidia variegata em mosaico
Neurofibromatose 1
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Bloom
Síndrome de Denys-Drash
Síndrome de Frasier
Síndrome de Li-Fraumeni
Síndrome de Perlman
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Síndrome de Sotos
Síndrome WAGR
Trissomia do cromossomo 18

A maior parte dos portadores de formas não sindrômicas de TW não tem parentes afetados com TW. Recorrência familiar de TW isolado é observada em poucas famílias. Embora mutações em *WT1* tenham sido ocasionalmente associadas à transmissão autossômica dominante de TW, outras famílias com recorrência de TW mostram ligação com outras regiões do genoma fora do cromossomo 11, sugerindo a presença de fatores genéticos adicionais na gênese do TW (HUFF, 1998; ZIRN *et al.*, 2005).

O Quadro 21.2 mostra as alterações associadas que alertam o pediatra para a possibilidade de uma forma sindrômica de TW, muitas vezes associada a alterações genéticas germinativas. Estas alterações devem chamar a atenção do pediatra para a necessidade de investigação genética adicional.

Quadro 21.2 - Sinais de alerta para a presença de formas sindrômicas de TW

Anomalias do trato urinário
Ambiguidade genital
Aniridia
Atraso no desenvolvimento e/ou retardo mental
Criptorquidia
Esclerose mesangial difusa, associada ou não a insuficiência renal
Glomeruloesclerose segmentar focal, associada ou não a insuficiência renal
Gonadoblastoma
Hemi-hipertrofia
Hipospádia
Macrossomia ao nascimento e/ou pós-natal
Presença de restos nefrogênicos
Presença de anomalias congênitas maiores ou menores
Recorrência de TW na família
Tumores bilaterais ou multicêntricos

REFERÊNCIAS

BECKWITH, J.B. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. **American Journal of Medical Genetics**, vol. 79, p.268-273, 1998.

_____; KIVIAT, N.B.; BONADIO, J.F. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. **Pediatric Pathology**, vol. 10, p1-36, 1990.

BRESLOW, N.E.; BECKWITH, B.J.; PERLMAN, E.J.; REEVE, A.E. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. **Pediatric Blood & Cancer**, vol. 47, p260-267, 2006.

_____; OLSHAN, A.; BECKWITH, J.B.; GREEN, D.M. Epidemiology of Wilms tumor. **Medical and Pediatric Oncology**, vol. 21, p.172-181, 1993.

DE KRAKER, J. e JONES, K.P. Treatment of Wilms tumor: an international perspective. **Journal of Clinical Oncology**, vol. 23, p.3156-3157, 2005.

HUFF, V. Wilms tumor genetics. **American Journal of Medical Genetics**, vol. 79, p.260-267, 1998.

METZGER, M.L. e DOME, J.S. Current therapy for Wilms tumor. **Oncologist**, vol. 10, p.815-826, 2005.

ROYER-POKORA, B.; BEIER, M.; HENZLER, M.; ALAM, R.; SCHUMACHER, V.; WEIRICH, A.; HUFF, V. Twenty-four new cases of *WT1* germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. **American Journal of Medical Genetics**, series A, vol. 127, p.249-257, 2004.

ZIRN, B.; WITTMANN, S.; GESSLER, M. Novel familial *WT1* read-through mutation associated with Wilms tumor and slow progressive nephropathy. **American Journal of Kidney Diseases**, vol. 45, p.1100-1104, 2005.

22 - ANEMIA DE FANCONI

Juan C. Llerena Jr

Departamento de Genética Médica, Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ

A anemia de Fanconi (AF; MIM #227650; Quadro 22.1) é uma doença multisistêmica de causa genética caracterizada por um padrão variável de defeitos congênitos, predisposição a distúrbios hematológicos específicos (anemia aplástica ou doença mielodisplásica), câncer em idade precoce e recorrência familiar nos pais dos afetados (FARF, 2003). O diagnóstico clínico pode ser suscitado em recém-nascidos pelo padrão dos defeitos congênitos presentes (Quadro 22.2); entretanto, 25%-30% dos afetados não apresentam tais defeitos sendo, portanto, diagnosticados tardiamente na vigência dos distúrbios hematológicos específicos ou câncer em idade precoce (GLANZ e FRASER, 1982; LLERENA *et al.*, 2000; TISCHKOWITZ e HODGSON, 2003).

O diagnóstico de certeza da doença é realizado a partir da sensibilidade aumentada das células de AF aos agentes clastogênicos polifuncionais¹ (diepoxibutano ou mitomicina C), induzindo a uma grande instabilidade genômica nas células dos indivíduos afetados, expressa através de um aumento no número de aberrações cromossômicas em culturas celulares (*vide Especificações técnicas*).

Quadro 22.1 - Classificação dos 13 grupos de complementação gênica da AF e seus respectivos sítios cromossômicos de acordo com OMIM (2008)

Grupo de Complementação	Número do catálogo no OMIM	Região Cromossômica
FANCA	MIM 607139	16q24.3
FANCB	MIM 300515	Xp22.31
FANCC	MIM 227645	9q22.3
FANCD1 (BRCA2)	MIM 600185	13q12.3
FANCD2	MIM 227646	3p25.3
FANCE	MIM 600901	6p22-p21
FANCF	MIM 603467	11p15
FANCG (XRCC9)	MIM 602956	9p13
FANCI	MIM 611360	15q25-q26
FANCJ (BRIP1/BACH1)	MIM 605882	17q22
FANCL	MIM 608111	2p16.1
FANCM (Hcf)	MIM 609644	14q21.3
FANCN (PALB2)	MIM 610355	16p12

1 Produzem pontes entre a dupla fita de DNA.

Quadro 22.2 - Defeitos Congênitos em Pacientes com Anemia de Fanconi (FARF, 2003)

Anormalidade	Todos os Casos	Idade ao Diagnóstico	
		≤ 1 ano	≥ 16 anos
Número de casos	1.206	43 (4%)	104 (9%)
Razão masculino: feminino	1,2	2,1	1,2
Mancha café-com-leite	55%	37%	61%
Baixa estatura	51%	47%	57%
Membros superiores	43%	63%	39%
Cabeça	26%	37%	18%
Olhos	23%	33%	24%
Renal	21%	42%	19%
Distúrbios neurológicos	11%	5%	8%
Orelhas, audição	9%	23%	11%
Membros inferiores	8%	16%	7%
Cardiopulmonar	6%	16%	5%
Gastrointestinal	5%	28%	6%
Baixa estatura e/ou pele	11%	5%	19%
Sem anomalias constitucionais	25%	16%	23%
Anemia Aplástica Idiopática	-	30% [@]	

@ = AF entre pacientes com anemia aplástica idiopática de todas as idades (LLERENA *et al.*, 2000)

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

A investigação citogenética visando o diagnóstico laboratorial da AF utiliza a propriedade das drogas clastogênicas polifuncionais de produzirem pontes entre as fitas do DNA, sendo incapazes de reparo em indivíduos com a AF. Para tanto, o método laboratorial tradicional de averiguar esta instabilidade genômica induzida envolve a detecção de quebras ou aberrações cromossômicas (quebras, lacunas, rearranjos, figuras radiais, trocas cromatídicas, endoreduplicações) após cultura celular das células T estimuladas com fitohemaglutinina e expostas às drogas clastogênicas, tais como diepoxibutano (DEB) ou mitomicina C (MMC) (LLERENA *et al.*, 2000; *vide Especificações técnicas*).

Casos de AF apresentam um percentual de células contendo inúmeras aberrações cromossômicas quando comparadas a um controle normal.

Recomenda-se em todos os casos de anemia aplástica idiopática afastar o diagnóstico de AF. As implicações para o aconselhamento genético e, especialmente, a conduta clínica nos casos encaminhados ao transplante de medula óssea estão diretamente relacionadas ao diagnóstico de certeza (ZANIS-NETO *et al.*, 2005). É também recomendado o estudo citogenético pelo DEB-teste dos possíveis doadores, visando descartar casos assintomáticos, sem malformações congênitas, especialmente na irmandade.

OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA A ANEMIA DE FANCONI

A **Citometria de Fluxo** avalia a cinética do ciclo celular e nos casos da AF uma proporção maior de células pode ser detectada na fase G2/M após exposição aos agentes clastogênicos. Ao contrário do número limitado de células analisadas pelo método

citogenético tradicional, a citometria de fluxo permite análise de milhares de células, utilizando um método menos laborioso e mais subjetivo; contudo, necessita de uma instrumentação mais sofisticada. Tal teste é realizado em laboratórios especializados e não está disponível de forma ampla no estudo das instabilidades cromossômicas. Tal sistema poderá dar um resultado falso negativo em pacientes com síndrome mielodisplásica ou leucemia mieloide aguda.

A **Cultura de Fibroblastos** é útil para os casos de pacientes que tenham eventualmente mosaicismo somático hematopoiético, pacientes submetidos ao transplante de medula óssea ou para os casos de diagnóstico pré-natal para casais em risco, utilizando células provenientes da vilosidade corial ou líquido amniótico. Tais células podem ser utilizadas para o estudo de quebras cromossômicas ou citometria de fluxo. As células da AF crescem mal em cultivos celulares, dando a primeira indicação de tratar-se de um caso de AF.

A **Análise de Complementação Gênica** na AF pode ser obtida utilizando linfócitos, células linfoblastoides transformadas ou fibroblastos cultivados com células ou retrovírus transfectando células do paciente com conhecidos genes normais do complexo *FANC*². Este tipo de teste está limitado à disponibilidade de células ou clones com genótipos conhecidos da AF, estando restrito a poucos laboratórios de pesquisa. Ainda não está disponível para uso clínico. Atualmente, existem 13 genes envolvidos com a AF caracterizando, portanto, 13 grupos de complementação gênica (WANG, 2007).

A **Análise Molecular** implica em determinar a presença de uma mutação específica em um dos múltiplos genes associados na AF. Requer uma sofisticada metodologia laboratorial molecular. Contudo, na maioria dos laboratórios depende da determinação do complemento gênico para direcionar a investigação mutacional diante da grande variedade de mutações e de genes da AF. O estudo molecular é utilizado para confirmar casos de AF quando o grupo de complementação é conhecido, assim como os estudos familiares para determinar indivíduos afetados ou heterozigotos.

O **estudo do produto gênico D2 através do Western Blot** consiste em identificar o produto proteico do gene *D2* em sua forma mais longa (*D2* ubiquitinado), como em sua forma mais curta (*D2* não ubiquitinado). Seguindo algum dano no DNA, o produto de pelo menos cinco genes da AF (genes *FANCA*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*) formam um complexo proteico sinalizando e direcionando a ubiquitinação da proteína *D2*, na qual, por sua vez, redireciona-se cofocalizando-se junto ao produto do gene *BRCA1* no núcleo celular, resultando no início do reparo do dano do DNA. Nos casos de AF, basta um dos produtos gênicos deste complexo estar ausente, decorrente de uma mutação gênica, para que o complexo proteico não se forme e, em consequência, esta cadeia de eventos não seja acionada. Desta forma, a proteína *FANCD2* não estando ubiquitinada resultaria na presença de apenas uma banda na análise do Western blot, correspondendo apenas a um produto proteico *D2* de cadeia curta, não ubiquitinado (WANG, 2007).

ANEMIA DE FANCONI, MÚLTIPLOS GENES E CÂNCER

Os estudos recentes apontam para uma heterogeneidade genética com a presença de vários grupos de complementação na AF. Atualmente, 13 grupos de complementação [FA-A, B, C, D1 (*BRCA2*), D2, E, F, G, I, J, L, M, N] são conhecidos, sendo sete destes genes já clonados (*FANCA, C, D2, E, F, G, L*) (WANG, 2007). A função destes genes à época da sua descoberta era desconhecida; entretanto, em nível celular, credita-se sua participação no processo de reparo do DNA através do supercomplexo, denominado BRAFT³, envolvendo os complexos Fanconi e Bloom - BLM (WANG, 2007). Os genes *A, C, F, E, G* do grupo Fanconi formam um complexo proteico nuclear responsável pela ubiquitinação da proteína D2⁴ à jusante (gene *FANCD2*) através da ubiquitina ligase *FANCL*, último dos genes identificado na AF. A mobilização da proteína *FANCD2* ubiquitinada para cofocalização no núcleo juntamente ao produto do gene *BRCA1* está conseqüentemente condicionada ao processo de reparo do DNA (WANG, 2007).

A predisposição ao câncer em idade jovem é uma característica clínica reconhecida há anos na AF. A complicação hematológica (leucemia linfocítica aguda) e o câncer de cabeça-pescoço, incluindo o câncer ginecológico (cérvix), têm si do um padrão constante entre pacientes com AF e as neoplasias de cabeça e pescoço estão entre os mais frequentes tumores em pacientes com AF (ALTER, 1996; 2003). Apesar de estes tumores apresentarem-se com uma histologia semelhante aos casos que ocorrem em pacientes sem AF, a frequência, distribuição e história natural é significativamente diferente e devem ser levadas em consideração no manejo de indivíduos com AF.

As neoplasias de cabeça e pescoço perfazem um grupo de doenças relacionadas ao carcinoma de células escamosas. O câncer pode ocorrer em qualquer camada da mucosa do trato aéreo-digestivo superior começando pela cavidade oral, nasofaringe e estendendo a orofaringe, laringe ou hipofaringe. Cerca de 30 mil novos casos são diagnosticados anualmente e cerca de 30% deles não sobrevivem. Os tumores de cabeça e pescoço estão entre os cinco tipos mais comuns de neoplasias na população. O desenvolvimento destes tumores tem sido correlacionado ao uso do fumo e álcool. Mais recentemente, tem sido sugerido que vírus causadores de câncer, tais como o papiloma vírus humano (HPV) e o vírus de Epstein-Barr (EBV), teriam um papel na fisiopatogenia destes tumores.

Vários trabalhos recentes apontam para um aumento de 500-700 vezes na incidência de câncer de células escamosas de cabeça e pescoço na AF. O risco cumulativo para o desenvolvimento deste tipo de tumor é de aproximadamente 14% para pacientes que sobrevivam até os quarenta anos. A apresentação, distribuição e história natural deste tipo de câncer na AF também são diferentes quando comparadas a indivíduos sem AF (Quadro 22.3).

3 Supercomplexo proteico formado pelo complexo proteico da anemia de Fanconi e o complexo proteico da Síndrome de Bloom.

4 Desta forma, sinaliza a formação de *foci* nucleares juntamente com o produto do gene *BRCA1* induzidos por danos ao DNA e/ou na replicação celular. Hoje se sabe, também, que o gene *FANCD2* trata-se do gene *BRCA2*.

De uma forma geral, os pacientes com AF desenvolvem os tumores de cabeça e pescoço sem fatores de risco associados. O comportamento biológico destes tumores na AF é considerado agressivo com metástase para linfonodos e invasão para os tecidos moles de forma precoce. Em consequência, refletem um prognóstico clínico pior nos casos de AF. Os sintomas são variáveis, com a presença da lesão como o principal sintoma (Quadro 22.4). Os pacientes com AF apresentam-se com lesões multifocais, incluindo lesões pré-malignas e invasivas. Existe uma distribuição bimodal de apresentação: metade dos casos são identificados em um estágio inicial da doença e a outra metade em uma forma avançada da doença. Tais tumores são agressivos com taxas de sobrevivência em dois anos menores que 50%. Além disto, podem desenvolver um segundo tumor, mesmo com um tratamento eficaz do primeiro tumor. Tais fatores devem ser levados em consideração quando do planejamento de tratamento e manejo dos casos de AF.

Quadro 22.3 - Apresentação, Distribuição e Curso Natural dos Tumores de Cabeça e Pescoço em Pacientes com Anemia de Fanconi (FARF, 2003)

	Tumor de Cabeça e Pescoço na AF	Tumor de Cabeça e Pescoço na população geral
Incidência cumulativa aos 40 anos de idade	14%	0,038%
Idade de apresentação (média)	31 anos	53 anos
Razão feminino:masculino	2:1	1:2
Uso de álcool e tabaco	16%	>85%
Sítio do tumor primário	Cavidade oral – 65% Orofaringe – 10% Hipofaringe – 10% Laringe – 10% Desconhecido 5%	Cavidade oral – 27% Orofaringe – 24% Hipofaringe – 8% Laringe – 41%
Desenvolvimento de um segundo tumor	63%	15%
Sobrevida em dois anos	49%	70%
Tratamento	Cirurgia	Cirurgia Radiação Quimioterapia

Quadro 22.4 - Sintomas e Frequência dos Tumores de Cabeça e Pescoço em pacientes com Anemia de Fanconi (FARF, 2003)

Sintomas	Frequência
Lesão oral	37%
Dor	17%
Disfagia	14%
Odinofagia	14%
Dentes frouxos	14%
Úlcera	3%
Massa em pescoço	3%
Sangramento oral	3%
Rouquidão	3%

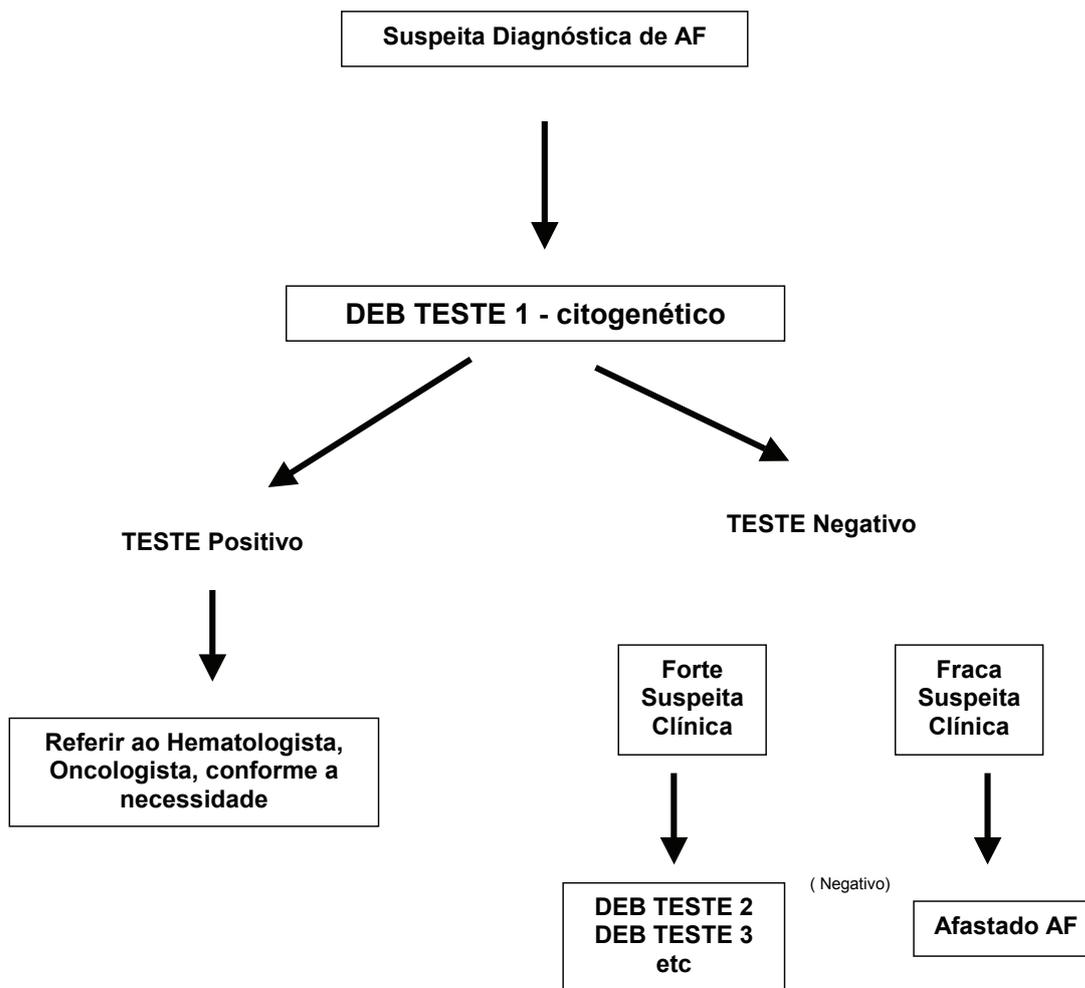


Figura 22.1 - Algoritmo Diagnóstico na Anemia de Fanconi

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS

1. Diepoxibutano (ALDRICH 20,253-3 – 5g) – (±)-1,3-Butadienediepoide 97%
2. Meio de cultura celular - RPMI-1640
3. Soro fetal bovino
4. Fitohemaglutinina M
5. Colchicina
6. Corante Giemsa

MÉTODO DE CULTIVO CELULAR PARA INVESTIGAÇÃO DA INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA ESPONTÂNEA E DEB-INDUZIDA EM CASOS SUSPEITOS DE ANEMIA DE FANCONI

O implante das culturas de linfócitos é realizado em tubos de centrífuga estéreis e descartáveis. Em culturas visando o estudo de instabilidade cromossômica deverá manter-se uma cultura pareada sem a droga clastogênica, visando estabelecer o número de quebras cromossômicas espontâneas.

OBTENÇÃO DE CROMOSSOMOS METAFÁSICOS

Em um tubo são adicionados 6 ml de meio RPMI-1640 contendo antibióticos; 1,2 ml de soro fetal bovino; 0,2 ml de fitohemaglutinina M e 0,5 ml de sangue total. A cultura foi mantida a 37°C durante 72 horas e uma hora antes do término adiciona-se 0,05 ml de colchicina (0,8 µg/ml). Para o estudo das anomalias cromossômicas DEB-induzidas utiliza-se a concentração de 0,1 µg/ml desde o início da cultura por 72 horas.

CITOLOGIA, HIPOTONIZAÇÃO E FIXAÇÃO

Após as 72 horas do implante da cultura de linfócitos, centrifuga-se os tubos a 1.800rpm por 10 minutos e, em seguida, descarta-se o sobrenadante. São adicionados 6ml de KCl (0,075 M) a cada cultura, homogeneiza-se e as amostras são mantidas a 37°C por 30 minutos. Posteriormente, essas amostras são centrifugadas novamente a 1.800 rpm por 10 minutos, o sobrenadante descartado e o sedimento homogeneizado. Acrescenta-se 6ml de fixador (3:1 - metanol: ácido acético) à temperatura ambiente e centrifuga-se as amostras a 1.800 rpm por 10 minutos. O sobrenadante é descartado. Procede-se a lavagem das amostras com fixador até o sobrenadante ficar totalmente límpido.

As lâminas, previamente lavadas com lençol d'água, devem ser preparadas com 1-2 gotas do sedimento de cada cultura.

Coram-se as lâminas com corante standard (Giemsa), contam-se 25-50 metáfases tanto nas culturas sem droga como na cultura exposta ao DEB, registrando as anomalias cromossômicas compreendidas em: fragmento, anel, dicêntrico, lacuna cromatídica e cromossômica, quebra cromatídica e cromossômica, trirrádios, quadrirrádios, rearranjos, endoreduplicação e pulverização. Para o cálculo do número de quebras cromossômicas excluem-se as lacunas e os rearranjos, incluindo trirrádios e quadrirrádios, contam como duas quebras cada. Células pulverizadas contam como 46 quebras cromossômicas por célula.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF – Anemia de Fanconi

FARF – Fanconi Anemia Research Foundation, Inc.

DEB – diepoxibutano

MMC – mitomicina C

G2/M – fase do ciclo celular

FANC – genes complementares na Anemia de Fanconi

BRAFT – supercomplexo protéico formado pelo complexo protéico da anemia de Fanconi e o complexo protéico da síndrome de Bloom

REFERÊNCIAS

ALTER, B.P. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. **Cancer**, vol. 97, p.425-440, 2003.

_____. Fanconi's anemia and malignancies. **American Journal of Hematology**, vol. 53, p.99-110, 1996.

FANCONI ANEMIA RESEARCH FUND, INC. – www.fanconi.org/

FARF - Fanconi Anemia - Standards for Clinical Care. Fanconi Anemia Research Fund, INC. Second Edition, 2003.

GLANZ, A. e FRASER, F.C. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. **Journal of Medical Genetics**, vol.19, p.412-416, 1982.

LLERENA, J.C.Jr.; FERNANDES, F.G.; COELHO, A.L.V.; RODRIGUES, M.C.S.; SOUZA, S.; DE JESUS, M.C.; MOURA, V.; DE MENEZES, P.B.; MORAES, L.F.; BARUQUE, M.G. Anemia de Fanconi e Aplasia de Medula Óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, vol. 22, p.417, 2000.

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). World Wide Web. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

TISCHKOWITZ, M.D.e HODGSON, S.V. Fanconi anaemia. **Journal of Medical Genetics**, vol. 40, p.1-10, 2003.

WANG, W. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. **Nature Reviews**, vol. 8, p.735-748, 2007.

ZANIS-NETO, J.; FLOWERS, M.E.; MEDEIROS, C.R.; BITENCOURT, M.A.; BONFIM, C.M.; SETUBAL, D.C.; FUNKE, V.; SANDERS, J.; DEEG, H.J.; KIEM, H.P. MARTIN, P.; LEISENRING, W.; STORB, R.; PASQUINI, R. Low-dose cyclophosphamide conditioning for haematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors in patients with Fanconi anaemia. **British Journal of Haematology**, vol. 130, p.99-106, 2005.

23 - NEUROFIBROMATOSE 1

Fernando Regla Vargas^{a,b} e Fernanda Teresa de Lima^{c,d}

^a*Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer*

^b*Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro*

^c*Centro de Genética Médica, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina*

^d*Serviço de Genética e Oncogenética, Hospital Israelita Albert Einstein*

A neurofibromatose tipo 1 (NF1; MIM #162200) é uma doença multissistêmica caracterizada por comprometimento neuroectodérmico e esquelético. Tem uma prevalência em torno de 1 em cada 3.500 a 5.000 nascimentos, sendo uma das doenças monogênicas mais comuns. Cerca de metade dos casos são de novo e a transmissão é autossômica dominante. A doença é causada por mutações em heterozigose no gene *NF1*, localizado na região cromossômica 17q11.2, constituído por 60 éxons. Centenas de mutações patogênicas já foram descritas no gene, desde mutações de ponto até deleções de todo o gene e não há hotspot mutacional, o que onera e dificulta a investigação molecular. A penetrância é praticamente completa em adultos. Já a expressividade é extremamente variável, mesmo intrafamiliar. Assim sendo, os pais de afetados sempre devem ser cuidadosamente avaliados antes de serem declarados não afetados (FRIEDMAN, 1999; LEE e STEPHENSON, 2007; RASSMUSSEN e FRIEDMAN, 2000).

As manchas café-com-leite e os neurofibromas cutâneos são observados em quase todos os adultos portadores. As manchas são observadas em 95% dos pacientes e costumam aparecer no início da infância, podendo ser observadas ao nascimento em muitos casos, e tendem a aumentar em número e tamanho com o tempo. Outras alterações de pigmentação incluem as efélides ou sardas, que podem ser difusas sobre o tronco e extremidades proximais, mas normalmente aparecem em regiões intertriginosas e de sobreposição de pele, como as axilas, virilhas e sulco inframamário, surgindo geralmente na infância tardia. Os neurofibromas cutâneos costumam aparecer entre 10 e 20 anos, tendem a aumentar em número com o tempo e costumam aumentar de tamanho durante a gravidez. Quinze por cento dos indivíduos desenvolvem neurofibromas plexiformes, que são neurofibromas não encapsulados que crescem ao longo da bainha do nervo periférico, podem invadir tecidos adjacentes e causar dano funcional. Os neurofibromas plexiformes podem ser congênitos ou aparecer precocemente nos primeiros anos de vida. São tumores de difícil remoção cirúrgica porque apresentam formações digitiformes que se insinuam no tecido adjacente e são muito vascularizados. Os nódulos de Lisch são hamartomas pigmentados na íris que não comprometem a visão e estão presentes na quase totalidade dos adultos afetados, porém não são comumente observados em crianças. A escoliose afeta 10% a 20% dos pacientes e pode algumas vezes apresentar evolução agressiva (escoliose distrófica). Outra alteração esquelética encontrada é a pseudoartrose de ossos longos. A pseudoartrose de ossos longos, especialmente da tíbia, ocorre em 2% dos pacientes. Normalmente já está aparente ao nascimento como um arqueamento do osso e pode estar associada à ocorrência de fraturas patológicas.

Outras manifestações observadas na NF1 são macrocefalia, baixa estatura, hipertensão essencial ou associada a feocromocitoma ou estenose da artéria renal. A maioria dos portadores de NF1 tem inteligência normal, embora muitos pacientes tenham

quociente de inteligência (QI) pouco abaixo da média populacional, ou apresentam-se com dificuldades no aprendizado. Vasculopatia periférica ou cerebrovascular é uma complicação conhecida da NF1, que se manifesta através de estenoses, dilatações, aneurismas, fístulas, que mais frequentemente acometem as artérias, especialmente a artéria renal (FERNER, 2007; FERNER et al., 2007; FRIEDMAN e RICCARDI, 1999; RASSMUSSEN e FRIEDMAN, 2000).

Portadores de NF1 têm risco aumentado de desenvolvimento de alguns tumores. Os mais frequentes são os tumores malignos da bainha do nervo periférico (TMBNP), também conhecidos como neurofibrossarcomas. Estes são tumores agressivos que se originam a partir de um neurofibroma plexiforme. O risco cumulativo vital de desenvolvimento deste tumor é de 7% a 12%. Portadores de neurofibromas subcutâneos têm risco três vezes maior de apresentarem neurofibromas plexiformes e TMBNP. O clínico deve estar alerta para gliomas envolvendo o trato óptico, que são também frequentes nestes pacientes. Os gliomas ópticos são tumores indolentes, frequentemente assintomáticos e raramente malignizam. Gliomas em outras localizações podem eventualmente ser observados, como astrocitomas,ependimomas, gliomas de tronco cerebral e tumores medulares. Os gliomas não ópticos têm um risco de malignização maior do que o da população em geral. O feocromocitoma é observado em 1% a 5% dos pacientes, é usualmente adrenal e unilateral e pode contribuir para elevar os níveis tensionais através da produção de catecolaminas. Portadores de NF1, aparentemente, têm maior risco de desenvolvimento de leucemia mieloide, especialmente a leucemia mielomonocítica crônica, e linfoma não Hodgkin. Tumores estromais gastrointestinais (GIST) também podem ser observados. Em portadores de NF1, o GIST tende a localizar-se no intestino delgado e ter apresentação multifocal e/ou estar associado a outros tumores gastrointestinais. O rabiomiossarcoma é um tumor embrionário reconhecidamente associado com NF1 (KORF, 2000; LEVY et al., 2005). Há pouco tempo foi reconhecido um aumento da incidência de câncer de mama em mulheres portadoras de neurofibromatose, o que levanta a necessidade de um rastreamento criterioso deste tumor nestas mulheres (SHARIF *et al.*, 2007).

Os critérios diagnósticos foram estabelecidos por um consenso de especialistas e requerem a presença de, pelo menos, dois das manifestações mais típicas da doença, conforme mostrado no quadro 23.1 (GUTMANN *et al.*, 1997).

Quadro 23.1 - Critérios diagnóstico de Neurofibromatose 1

* Seis ou mais máculas café-com-leite maiores que 5 mm em diâmetro, em indivíduos pré-puberal e 15 mm em indivíduos em idade pós-puberal

* Dois ou mais neurofibromas de qualquer tamanho ou tipo, ou, pelo menos, um neurofibroma plexiforme

* Sardas na região axilar ou inguinal

* Glioma óptico

* Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas na íris)

* Displasia do esfenoide ou pseudoartrose da tibia

* Um parente de primeiro grau (pai/mãe, filho/a, irmã/o) com diagnóstico de NF1 estabelecido pelos critérios acima

Estes critérios são suficientes para estabelecer o diagnóstico na grande maioria dos afetados. Em crianças pequenas, nem todos os achados clínicos podem estar presentes, uma vez que os sintomas são idade-dependentes, dificultando por vezes o estabelecimento do diagnóstico neste grupo etário.

O manejo dos portadores de NF1 deve incluir o exame anual de crianças e adultos por um clínico familiarizado com NF1, incluindo avaliação dermatológica, neurológica e dos níveis tensionais. Em crianças recomenda-se anualmente, avaliação do desenvolvimento e progresso escolar, controle do perímetro cefálico, peso e altura, avaliação do desenvolvimento puberal, avaliação da pressão arterial, exame cardiovascular, avaliação da coluna e da pele e exame sistêmico se sintomas específicos. Até os 7 anos de idade, uma avaliação oftalmológica anual deve ser solicitada. Investigações complementares não são recomendadas para a detecção da maioria das complicações da doença e exames de neuroimagem não influenciam o manejo de tumores assintomáticos. É fundamental a educação do paciente quanto aos vários aspectos da doença. Os neurofibromas cutâneos maiores podem ser tratados cirurgicamente, por razões estéticas ou funcionais. Já os neurofibromas plexiformes são de difícil resolução cirúrgica, e a radioterapia está contraindicada devido ao risco de malignização. Diversos esquemas terapêuticos têm sido testados com sucesso limitado. O clínico deve estar alerta para o aparecimento de tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, que costumam manifestar-se com dor, presença de massa tumoral e sintomas neurológicos. O uso de 18F-PET SCAN pode facilitar o diagnóstico precoce dos TMBNP. As outras complicações da NF1 devem ser investigadas e tratadas (FERNER, 2007; FERNER *et al.*, 2007; GUTMANN *et al.*, 1997; RADTKE *et al.*, 2007). As complicações mais frequentes são mostradas no Quadro 23.2 (FERNER *et al.*, 2007; FRIEDMAN, 1999; FRIEDMAN e RICCARDI, 1999).

Quadro 23.2 – Complicações mais frequentes da NF1

Esqueléticas	Displasia da asa do esfenóide, displasias craniofaciais, displasias vertebrais, deformidades esternais, genu varum/valgum, pseudoartrose, lesões líticas ósseas, baixa estatura, macrocefalia, escoliose
Neurológicas	Alterações de coordenação motora, déficit cognitivo, alterações psiquiátricas, cefaleia, epilepsia, estenose de aqueduto, alterações cerebrovasculares
Endócrinas	Puberdade precoce/tardia, disfunção hipotalâmica
Neoplásicas	TMBNP, gliomas, feocromocitomas, tumores derivados de células da crista neural, tumores carcinóides, leucemias e linfomas, rhabdomyosarcomas, tumores estromais gastrointestinais
Cardiovasculares	HAS, vasculopatias, cardiopatias congênitas, estenose da artéria renal
Outras	Ginecomastia, tumor glômico

REFERÊNCIAS

FERNER, R.E. **Neurofibromatosis 1. European Journal of Human Genetics**, vol. 15, p.131-138, 2007.

FERNER, R.E.; HUSON, S.M.; THOMAS, N.; MOSS, C.; WILLSHAW, H.; EVANS, G. UPADHYAYA, M.; TOWERS, R.; GLEESON, M.; STEIGER, C.; KIRBY, A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. **Journal of Medical Genetics**, vol. 44, p81-88, 2007.

FRIEDMAN, J.M. Clinical Genetics. *In: Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis.* FRIEDMAN, J.M.; GUTMANN, D.H.; MACCOLLIN, M.; RICCARDI, V.M. (editores). 3rd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999a.

FRIEDMAN, J.M. e RICCARDI, V.M. Clinical and epidemiological features. *In: Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis.* FRIEDMAN, J.M.; GUTMANN, D.H.; MACCOLLIN, M.; RICCARDI, V.M. (editores). 3rd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1999.

GUTMAN, D.H.; AYLSWORTH, A.; CAREY, J.C.; KORF, B.; MARKS, J.; PYERITZ, R.E.; RUBENSTEIN, A.; VISKOCHIL, D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. **Journal of the American Medical Association**, vol. 278, p.51-57, 1997.

KORF, B.R. Malignancy in neurofibromatosis type 1. **Oncologist**, vol. 5, p.477-485, 2000.

LEE, M.J. e STEPHENSON, D.A. Recent developments in neurofibromatosis type 1. **Current Opinion in Neurology**, vol. 20, p.135-141, 2007.

LEVY, A.D.; PATEL, N.; DOW, N.; ABBOT, R.M.; MIETTINEN, M.; SOBIN, L.H. From the archives of the AFIP: Abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: Radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, vol. 25, p.455-480, 2005.

RADTKE, H.B.; SEBOLD, C.D.; ALLISON, C.; HAIDLE, J.L.; SCHNEIDER, G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, vol. 16, p.387-407, 2007.

RASMUSSEN, S.A. e FRIEDMAN, J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. **American Journal of Epidemiology**, vol. 151, p.33-40, 2000.

SHARIF, S; MORAN, A.; HUSON, S.M.; IDDENDEN, R.; SHENTON, A.; HOWARD, E.; Evans, D. G. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. **Journal of Medical Genetics**, vol. 44, p.481-484, 2007.

PARTE III

24 - TESTES GENÉTICOS

Miguel Ângelo Martins Moreira

Divisão de Genética, Instituto Nacional de Câncer

Nos casos de câncer hereditário, os testes genéticos têm por objetivo encontrar uma alteração genética (mutação) somática em um determinado gene, que está relacionada à transmissão da maior suscetibilidade ao desenvolvimento de um tumor. Consistem de uma série de metodologias que abrangem as áreas de citogenética e genética molecular. As metodologias relacionadas à área da citogenética são empregadas, especificamente, no diagnóstico de síndromes que envolvem instabilidade cromossômica como a Anemia de Fanconi. Existem outros testes moleculares que reforçam a suspeita sobre a existência de mutações em determinados genes. Este é o caso da Síndrome de Câncer de Colo Retal Hereditário Não Poliposo (HNPCC), na qual a análise para instabilidade de microssatélites e/ou imunistoquímica (para os genes de reparo de DNA) é indicativa de mutações em um dos genes relacionados a HNPCC (GAFF *et al.*, 2006).

As diferentes metodologias moleculares não permitem, isoladamente, detectar todos os tipos de mutações já descritos. O sequenciamento de DNA pode ser considerado o padrão ouro para mutações relacionadas à substituição de nucleotídeos, pequenas deleções e pequenas inserções, que representam a maioria das mutações descritas nos genes relacionados a câncer hereditário. Porém, não é possível utilizar esta metodologia para detectar alterações envolvendo grandes rearranjos, como grandes deleções ou duplicações. Além disso, utilizar exclusivamente o sequenciamento para análise implica em um alto custo financeiro, proporcional ao tamanho e ao número de gene de interesse e em um maior período de tempo para análise dos dados. Para contornar estes problemas, são empregadas diversas metodologias que permitem realizar uma triagem de diferentes regiões do gene para serem sequenciadas. Estas metodologias de triagem e o sequenciamento envolvem sempre a realização de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase – *Polymerase Chain Reaction*) e são direcionadas para as regiões codificantes de proteínas dos genes.

Um fluxograma de análise para detecção de uma mutação pontual, e de pequenas inserções ou deleções, consta geralmente das seguintes etapas: isolamento do DNA genômico a partir de sangue periférico, amplificação por PCR das regiões codificantes dos genes de interesse, análise por metodologias de triagem e sequenciamento.

O ISOLAMENTO DE DNA

Embora alguns laboratórios utilizem o RNA, o DNA, devido a sua estabilidade e facilidade de armazenamento, e geralmente a molécula utilizada para a detecção de mutações. O material, a partir do qual o DNA é isolado, é o sangue periférico, que pode ser coletado facilmente em um volume de 5 a 10 ml, o que fornece cerca de 200 a 500 µg de DNA, quantidade suficiente para a realização de todo o protocolo para identificação de mutações.

Diferentes metodologias podem ser empregadas para o isolamento, geralmente protocolos envolvendo extrações com fenol e clorofórmio (SAMBROOK *et al.*, 1989) permitem obter um DNA de alta pureza, mas com restrições para utilização na metodologia de triagem DHPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance em Condições Desnaturantes). Por outro lado, o isolamento de DNA genômico, envolvendo a precipitação de proteínas em condições altas de salinidade, também fornece DNA de qualidade adequada para ampliações por PCR (MILLER *et al.*, 1988). Este método não envolve a utilização de solventes orgânicos, e é mais prático quando se trabalha simultaneamente com várias amostras.

A AMPLIFICAÇÃO POR PCR

Existem, para a maioria dos genes relacionados a tumores hereditários, vários conjuntos de oligonucleotídeos (*primers*) para amplificação por PCR, o que não significa que são os conjuntos ideais para os métodos empregados em um laboratório. Isto ocorre porque determinadas metodologias de triagem funcionam melhor com fragmentos dentro de uma determinada faixa de tamanho. Outro fator que deve ser levado em consideração na escolha dos *primers*, pensando-se em uma boa avaliação através do sequenciamento, é a distância do pareamento da extremidade 3' de cada primer da região de interesse a ser sequenciada, já que, geralmente, o início da leitura das sequências geradas em sequenciadores automáticos possui uma qualidade inferior de leitura, melhorando apenas a 40-50 pares de base desta extremidade. Se esta região for um éxon, deve-se tomar cuidado para que seja feita uma boa leitura nas regiões de transição éxon-intron, de modo a avaliar adequadamente os sítios de *splicing*.

A limitação dos métodos que utilizam a amplificação de regiões codificantes dos genes a partir do DNA genômico está na impossibilidade de diagnosticarem deleções envolvendo um grande trecho, no qual está incluída a região amplificada a partir dos *primers*. Para identificar esta alteração, é necessária a utilização de métodos quantitativos, pois a reação de PCR produzirá um fragmento correspondente ao alelo normal. É necessário um método que consiga perceber, pela diferença na intensidade na amplificação, a presença de apenas um alelo do gene de interesse com uma região ausente.

MÉTODOS DE TRIAGEM

Compreendem um conjunto de métodos que permitem identificar fragmentos amplificados por PCR originados de regiões do genoma em heterozigose. Um conjunto destes métodos envolve a eletroforese em géis de poliacrilamida e diferenciação por migração diferencial da existência de regiões homólogas com diferentes sequências de nucleotídeos, alguns deles são: SSCP (Polimorfismos de Conformação de Fita Simples de DNA), DGGE (Eletroforese em Gel com Gradiente de Desnaturação), HMA (Análise de Mobilidade de Heteroduplexes de DNA). Estes métodos apresentam uma sensibilidade mais baixa que o sequenciamento, não conseguindo detectar todas as mutações encontradas por

sequenciamento. Em uma revisão realizada por GERHARDUS *et al.* (2007), a metodologia de SSCP apresentou uma sensibilidade variando de 50% a 96% para detecção de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*.

Esta grande variação deve-se a variações na metodologia utilizada, como o emprego de substâncias desnaturantes na confecção dos géis (glicerol, ureia ou formamida) e mesmo soluções de acrilamida comerciais de diferentes fabricantes. SEVILLA *et al.* (2002), relatou valores de sensibilidade semelhantes para SSCP entre 60% a 100%, valores de 80% a 100% para a técnica de DGGE e 74% a 84% para HMA. Ou seja, a utilização destes métodos de triagem implica em um compromisso com uma sensibilidade menor de detecção de mutações, mas também implica em procedimentos mais baratos e mais rápidos. Estes métodos envolvem equipamentos e reagentes simples, como cubas de eletroforese vertical para a realização dos ensaios, os quais são de simples padronização e grande reprodutibilidade. Permitem detectar tanto mutações sinônimas como não sinônimas (que não causam ou causam substituição de aminoácidos, respectivamente).

A metodologia DHPLC (Cromatografia Líquida de Alta Performance em Condições Desnaturantes) consiste na detecção de heteroduplexes de DNA a partir da menor afinidade desses a uma coluna de afinidade. Utiliza também produtos de PCR para diferentes regiões do gene de interesse e permite detectar qualquer alteração (substituições, pequenas duplicações e deleções). A desvantagem do DHPLC é a necessidade de um aparelho de HPLC adequado à metodologia, além dos seus componentes, que têm de ser substituídos periodicamente. No entanto, esta metodologia mostrou-se superior às demais, apresentando maior sensibilidade e especificidade (GERHARDUS *et al.*, 2007).

Outro método frequentemente utilizado é o Teste de Truncagem de Proteínas (PTT), que é baseado na tradução de trechos da sequência codificante a partir de produtos amplificados por PCR do DNA genômico ou de cDNA (GEISLER *et al.*, 2001). Os polipeptídeos resultantes da tradução são submetidos a eletroforese em géis de poliacrilamida (SDS-PAGE) e o padrão de fragmentos obtido é comparado a uma amostra controle. A presença de fragmentos com tamanhos discordantes indica a presença de mutações e a existência de sítios de parada de síntese proteica (*Stop Codons*). A vantagem desta metodologia é a detecção de mutações que afetam a funcionalidade da proteína codificada. No entanto, não detecta mutações não sinônimas e polimorfismos.

Todas estas metodologias não permitem determinar qual a mutação ocorrida, mas permitem delimitar a região do gene onde ocorreu a mutação ou onde há um polimorfismo. Para determinar que mutação ocorreu, é necessário realizar o sequenciamento da região.

O SEQUENCIAMENTO

A interpretação dos eletroferogramas pode indicar claramente uma mutação. No caso de mutações envolvendo substituições de nucleotídeos, elas são observadas quando há sobreposição de picos para diferentes nucleotídeos em determinada posição da sequência no eletroferograma. Deleções e inserções podem ser claramente percebidas

pela sobreposição contínua de picos para dois nucleotídeos diferentes, a partir de uma determinada posição na sequência. Lembramos que, para a confirmação de qualquer mutação através do sequenciamento, são necessários eletroferogramas com leituras em ambos os sentidos.

A utilização apenas do sequenciamento pode aumentar a sensibilidade do processo de detecção de mutações, permite não só detectar mutações que geram codons de parada prematuros, mas também substituições não sinônimas e sinônimas, muitas delas polimorfismos ou alterações com significado patológico ainda não estabelecido.

A DETECÇÃO DE GRANDES REARRANJOS

Este conjunto de mutações não pode ser detectado pelas metodologias citadas anteriormente, pois são todas baseadas na análise de produtos amplificados por PCR e, geralmente, o tamanho destes produtos não excede a 1 kbp. Para detecção deste tipo de mutações, uma das metodologias primeiramente empregadas foi o *Southern-Blot*, feito a partir da digestão do DNA genômico com um conjunto de enzimas de restrição. O aparecimento de bandas de tamanho inesperado pode indicar a ausência de um determinado fragmento ou duplicação de um fragmento. Para caracterizar melhor o que de fato aconteceu, deve-se estabelecer uma estratégia utilizando-se a metodologia de PCR, de modo a detectar as regiões que margeiam a duplicação/inserção. Isto também tornará mais fácil a detecção da mutação em familiares do paciente índice testado.

A detecção de mutações dessa categoria pela metodologia de *Southern-Blot* é, muitas vezes, de difícil interpretação, devido à ocorrência de digestões parciais com as enzimas de restrição ou a hibridizações inespecíficas. Em 2002, GILLE *et al.* propuseram uma nova metodologia para detecção de grandes rearranjos denominada MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* ou Amplificação de Múltiplas sondas Dependente de Ligação). Ela é baseada na hibridização seguida de ligação de pares oligonucleotídeos justapostos, complementares a cada éxon do gene de interesse, seguida de amplificação utilizando primers marcados com fluorocromos e complementares a caudas não pareadas dos mesmos oligonucleotídeos. As análises são feitas em sequenciadores automáticos com softwares para análise de fragmentos e a partir de dados quantitativos sobre cada fragmento.

INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS: ALELOS RAROS OU MUTAÇÕES

Apesar da diversidade de métodos que podem permitir a detecção de vários tipos de mutação, frequentemente nenhuma mutação é encontrada. Isto não significa um resultado negativo, mas sim inconclusivo, tendo em vista uma forte história familiar e pessoal de câncer de um indivíduo, que deve continuar sendo classificado como um indivíduo com maior risco para o desenvolvimento de tumores. Outro achado que pode gerar dúvidas é a detecção de variantes para as quais a relação com a patologia não pode ser comprovadamente estabelecida. Isto só pode ser feito mediante a associação da presença da mutação à presença de um tumor em membros de uma família com vários casos de câncer.

REFERÊNCIAS

GAFF, C.L.; ROGERS, M.T.; FRAYLING, I.M. Variability and inequity in testing of somatic tissue for hereditary cancer: a survey of UK clinical practice. **Clinical Genetics**, vol. 70, p.312-319, 2006.

GEISLER, J.P.; HATTERMAN-ZOGG, M.A.; RATHE, J.A.; LALLAS, T.A.; KIRBY, P.; BULLER, R.E. Ovarian cancer *BRCA1* mutation detection: Protein truncation test (PTT) outperforms single strand conformation polymorphism analysis (SSCP). **Human Mutation**, vol. 18, p.337-344, 2001.

GERHARDUS, A.; SCHLEBERGER, H.; SCHLEGELBERGER, B.; GADZICKI, D. Diagnostic accuracy of methods for the detection of *BRCA1* and *BRCA2* mutations: a systematic review. **European Journal of Human Genetics**, vol. 15, p.619-627, 2007.

GILLE, J.J.; HOGERVORST, F.B.; PALS, G.; WIJNEN, J.T.; VAN SCHOOTEN, R.J.; DOMMERING, C.J.; MEIJER, G.A.; CRAANEN, M.E.; NEDERLOF, P.M.; DE JONG, D.; MCELGUNN, C.J.; SCHOUTEN, J.P.; MENKO, F.H. Genomic deletions of *MSH2* and *MLH1* in colorectal cancer families detected by a novel mutation detection approach. **British Journal of Cancer**, vol. 87, p.892-897, 2002.

MILLER, S.A.; DYKES, D.D.; POLESKY, H.F. A simple salting procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acid Research**, vol. 16, p.1215, 1988.

SAMBROOK, J.; MACCALLUM, P.; RUSSEL, D. **Molecular Cloning: a Laboratory Manual**. New York: Cold Spring Harbor Press, 2001.

SEVILLA, C.; MOATTI, J.P.; JULIAN-REYNIER, C.; EISINGER, F.; STOPPA-LYONNET, D.; BRESSAC-DE-PAILLERETS, B.; SOBOL, H. Testing for *BRCA1* mutations: a cost-effectiveness analysis. **European Journal of Human Genetics**, vol. 10, p.599-606, 2002.

25 - BANCO DE TUMORES HEREDITÁRIOS E DE DNA PARA A REDE DE CÂNCER FAMILIAL

Cláudio Gustavo Stefanoff e José Cláudio Casali da Rocha

Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT), Instituto Nacional de Câncer

O Banco Nacional de Tumores e DNA (BNT) do INCA vem apoiando a Rede de Câncer Familiar na criação de uma rede de Banco de Tumores Hereditários e de DNA, expandindo a iniciativa em funcionamento no INCA desde 2006 e atendendo aos objetivos da Sub-rede de Pesquisa Clínica e BNT. A estrutura de um Centro de Recursos Biológicos nos moldes do BNT é necessária para organizar milhares de amostras biológicas, tanto de DNA quanto de tecidos patológicos, que serão armazenadas nos laboratórios de genética dos centros participantes da Rede de Câncer Familiar. O BNT desenvolveu um modelo descentralizado de biorrepositórios, com informações centralizadas em um banco de dados via *web*. A integração de centros de genética via *web* irá permitir o intercâmbio de amostras em projetos de pesquisa colaborativos entre os centros de genética para fins diagnósticos e de pesquisa, com todas as garantias de qualidade das amostras e de preservação da identidade do indivíduo.

O BANCO DE TUMORES E DE DNA

A definição mais simplificada de um banco de tumores e DNA é a de um Centro de Recursos Biológicos, onde serviços especializados de coleta, armazenamento, processamento e distribuição de amostras biológicas são efetuados nas condições exigidas para pesquisa. O local do banco de DNA e de tumores onde se encontram os congeladores e tanques de nitrogênio para armazenamento definitivo das amostras coletadas é chamado de repositório ou biorrepositório. Os mais modernos bancos de tumores são, essencialmente, bancos de dados vinculados a um banco de amostras. Todas as informações do indivíduo, como dados clínicos, patológicos e epidemiológicos são consideradas confidenciais (OOSTERHUIS *et al.*, 2002).

A qualidade biológica da amostra e das anotações clínicas e epidemiológicas, bem como a garantia do bom uso das amostras e das informações clínicas são elementos essenciais em qualquer biobanco. A obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) da Rede de Câncer Familiar é imprescindível para a coleta, armazenamento e uso dos tecidos e das anotações clínicas. Todas as anotações, exceto as de identificação do doador, devem estar ligadas ou relacionadas à codificação dada à amostra, respeitando, desta forma, o anonimato do sujeito (OOSTERHUIS *et al.*, 2002).

Uma quantidade apreciável de amostras teciduais humanas é gerada de procedimentos cirúrgicos sejam estes terapêuticos ou diagnósticos. Este tecido “excedente”, muito valioso do ponto de vista da pesquisa científica, é rotineiramente descartado. Embora amostras fixadas em formalina tamponada sejam utilizadas para o uso em genômica e

imunoistoquímica, diversas metodologias requerem tecido não fixado ou fresco. Nesse contexto, os biobancos de amostras visam principalmente a coleta de tecido fresco, congelado rapidamente a baixíssimas temperaturas, em tanques de nitrogênio líquido ou em congeladores com temperatura de 80 graus negativos (MAGER *et al.*, 2007).

As amostras coletadas para o banco de DNA e de tumores, após seu processamento inicial, precisam ser cuidadosamente identificadas para serem, posteriormente, estocadas. Para isso, recomenda-se que todas as amostras coletadas sejam identificadas através de códigos de barras. Cada centro de genética deve manter um repositório de tecidos e DNA, preferencialmente ligado a um banco de tecidos e DNA institucional (RIEGMAN *et al.*, 2008).

Um aplicativo de informática (SISTBNT) foi desenvolvido pela equipe de informática do INCA para possibilitar a automação completa do BNT, desde a inclusão do doador, coleta, processamento e gerenciamento das amostras, até sua distribuição para o pesquisador. O SISBNT atende, totalmente, ao usuário cadastrado em vários níveis de acesso (ROCHA *et al.*, 2007a; SILVA *et al.*, 2007).

O FLUXO DE COLETA DE SANGUE DO BNT

Após a seleção dos pacientes por critérios definidos e a assinatura do TCLE, o médico ou enfermeiro treinado aplica o questionário epidemiológico. As amostras para o banco de tumores e DNA devem ser coletadas durante os procedimentos diagnósticos e de tratamento de rotina do paciente. As amostras somente podem ser disponibilizadas aos pesquisadores interessados após a aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) local.

O Fluxo do BNT, incluindo as etapas de inclusão, aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e do questionário epidemiológico (ROCHA *et al.*, 2007b), coleta dos tecidos, identificação das amostras com código de barras e armazenamento no biorrepositório, está detalhado na Figura 25.1.

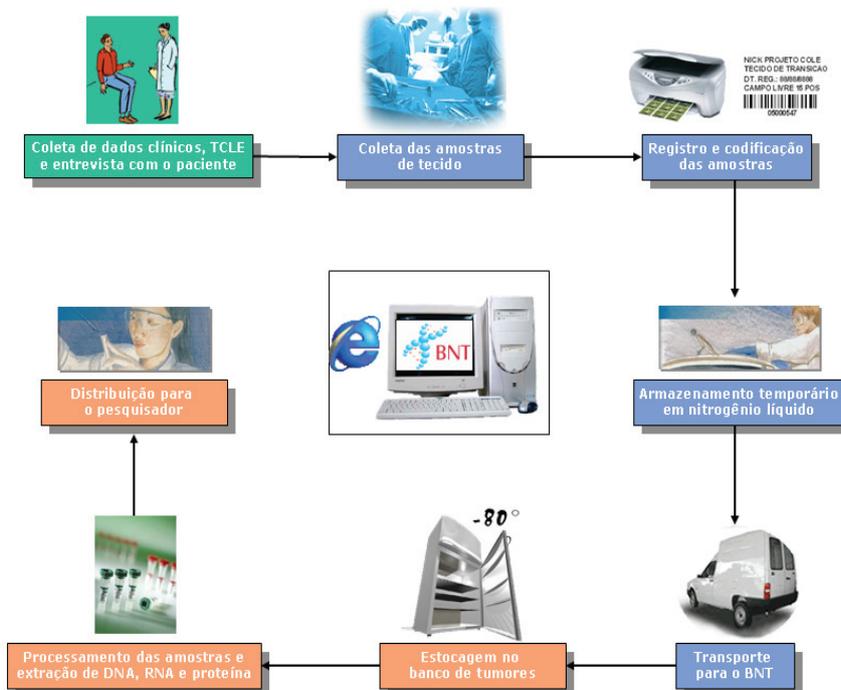


Figura 25.1 - Fluxo esquemático das etapas de coleta de tecidos do BNT, desde a inclusão

Os centros de genética participantes da Rede de Câncer Familiar têm como objetivo coletar e armazenar amostras de DNA residuais derivadas de sangue usado para realização de testes genéticos. A rotina do BNT para coleta de sangue exige o processamento da amostra em derivados, como DNA, plasma, soro e pellet leucocitário e é resumida na Figura 25.2.

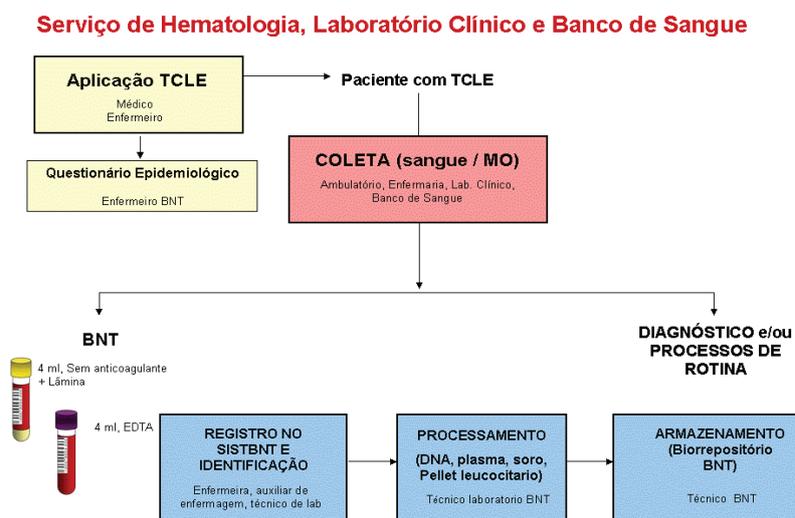


Figura 25.2 - Fluxo proposto de coleta de amostras de sangue periférico e medula óssea (MO)

O formulário de solicitação de coleta de sangue (ou de medula óssea) foi desenvolvido pelo BNT e é apresentado no Anexo 4. Versões semelhantes deverão ser adaptadas para cada centro de genética participante da Rede de Câncer Familiar.

REFERÊNCIAS

MAGER, S.R.; OOMEN, M.H.; MORENTE, M.M.; RATCLIFFE, C.; KNOX, K.; KERR, D.J.; PEZZELLA, F.; RIEGMAN, P.H. Standard operating procedure for the collection of fresh frozen tissue samples. **European Journal of Cancer**, vol. 43, p.828-834, Epub 2007.

OOSTERHUIS, J.W.; COEBERGH, J.W.; VAN VEEN, E.B. Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients. **Nature Reviews on Cancer**, vol. 3, p.73-77, 2003.

RIEGMAN, P; MORENTE, M.M.; BETSOU, F.; DE BLASIO, P.; GEARY, P.; MARBLE ARCH INTERNATIONAL WORKING GROUP ON BIOBANKING FOR BIOMEDICAL RESEARCH. Biobanking for better healthcare. **Molecular Oncology**, vol. 2, p.213-222, 2008.

ROCHA, J.C.C.; ALMEIDA, L.; SILVA, R.L.A.; LEITAO, A.R.; FERREIRA, C.G.; AZEVEDO, G. Epidemiological Database for the Brazilian Tumor and DNA Bank (BNT). **Cell Preservation Technology**, vol.5, p.53, 2007.

ROCHA, J.C.C.; SILVA, R.L.A.; MENDONÇA, A.L; ALMEIDA, L.; LEITAO, A.R.; FARIA, P.A.; DIAS, F.; AZEVEDO, G.; BREITENBACH, M.D.; MALTONI, L.A.; FERREIRA, C.G. First-year report of the Brazilian National Tumor and DNA Bank (BNT) at the Brazilian National Cancer institute (INCA). **Cell Preservation Technology**, vol.5, p.46, 2007.

SILVA, R.L.A.; LEITAO, A.R.; CAMANHO, P.P.; AMORIN, A.; GONÇALVES, A.A.; ROCHA, J.C.C. SISBNT software for the Brazilian National Tumor and DNA Bank (BNT). **Cell Preservation Technology**, vol.5, p.54-55, 2007.

ANEXOS

Número: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Endereço: _____

Complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Estado: |__|__| CEP: |__|__|__|__|__| - |__|__|__|

Tel. residencial: |__|__| |__|__|__|__| - |__|__|__|__|

Celular: |__|__| |__|__|__|__| - |__|__|__|__|

Outro telefone: |__|__| |__|__|__|__| - |__|__|__|__|

Nome do contato: _____

DADOS DO PACIENTE1. Qual é a sua data de nascimento? *(não sabe = 99/99/9999 e siga 2, caso contrário passe 3)*

|__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

2. Qual a sua idade? |__|__|__| anos

3. Sexo: 1. |__| Masculino

2. |__| Feminino

4. O(a) Sr.(a) nasceu no Brasil? 1. |__| Sim *(passe 6)*

2. |__| Não

5. Em que país o(a) Sr.(a) nasceu? _____ *(passe 8)*

6. Em que Estado o(a) Sr.(a) nasceu? |__|__|

7. Em que cidade o(a) Sr.(a) nasceu? _____

8. Qual é o seu grau de instrução?

Entrevistador: Caso tenha pós-graduação assinale superior completo.

1. |__| Analfabeto
 2. |__| Educação infantil
 3. |__| Antigo primário completo ou incompleto ou antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental incompleto
 4. |__| Antigo ginásio / antigo 1º grau / ensino fundamental completo
 5. |__| Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio incompleto
 6. |__| Antigo 2º grau / antigo científico / antigo clássico / normal / técnico / ensino médio completo
 7. |__| Superior incompleto
 8. |__| Superior completo
 9. |__| Não sabe
9. Quantos anos completos o(a) Sr.(a) estudou, sem contar as repetências?
- |__| |__| anos (*não sabe = 99*)
10. Qual é a sua situação conjugal?
1. |__| Casado(a) / união consensual
 2. |__| Separado(a) / divorciado(a) / desquitado(a)
 3. |__| Solteiro(a)
 4. |__| Viúvo(a)
 5. |__| Ignorado
11. Por quem o(a) Sr.(a) foi encaminhado(a) para o aconselhamento genético?
1. |__| Profissional de saúde deste Centro
(*nome e setor* _____)
 2. |__| Profissional de saúde de outro Centro
(*nome e telefone* _____)
 3. |__| Veio por conta própria (*autoreferido*)
 4. |__| Outro
(*especifique* _____)
12. O(a) Sr.(a) tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?
1. |__| Sim
 2. |__| Não (*passa 28*)
 3. |__| Não sabe (*passa 28*)

13. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico o(a) Sr.(a) já teve?

|__|__| (não sabe = 99)

14. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

15. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

16. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 18; caso contrário siga para 17)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

17. Quantos anos o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

18. O(a) Sr.(a) teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 28*)
3. |__| Não sabe (*passa 28*)

19. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

20. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

21. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 23; caso contrário siga para 22)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

22. Quantos anos o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

23. O(a) Sr.(a) teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 28*)
3. |__| Não sabe (*passse 28*)

24. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o terceiro mais recente.

Parte do corpo: _____

25. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

26. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 28; caso contrário siga para 27)

|__|__|__|__| (*não sabe = 9999*)

27. Quantos anos o(a) Sr.(a) tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

28. O(a) Sr.(a) teve algum tipo de tumor benigno diagnosticado pelo médico?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 30*)
3. |__| Não sabe (*passse 30*)

29. Qual o tipo, quantos e em que ano ou com que idade os tumores benignos foram diagnosticados?

Entrevistador: Pergunte primeiro o ano de diagnóstico da primeira lesão de cada tipo de tumor benigno; se o entrevistado não souber o ano pergunte a idade do diagnóstico.

1. Cistos no rim
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

2. Pólipos intestinais
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

3. Tumores da glândula suprarrenal
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

4. Tumores de pâncreas
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

5. Tumores da hipófise
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

6. Tumores do osso
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

7. Tumor de tireoide
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

8. Meningeoma
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

9. Mioma
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

10. Lipomas
 1. Sim Quantos. Ano. Idade.
 2. Não

11. Lesões benignas de mama
1. Sim Quantos. Ano. Idade.
2. Não
12. Tumor de cerebelo
1. Sim Quantos. Ano. Idade.
2. Não
13. Outros. Descreva os tipos:
1. _____
Quantos. Ano. Idade.
2. _____
Quantos. Ano. Idade.
3. _____
Quantos. Ano. Idade.

HISTÓRIA FAMILIAR

30. Você nasceu de uma gravidez de gêmeos?
1. Sim
2. Não (*passa 34*)
3. Não sabe (*passa 34*)
31. No total, quantas crianças nasceram nesta gravidez? Considere também os que não nasceram vivos.
- criança(s) (*não sabe = 99*)
32. Dentre estes irmãos, quantos eram idênticos ao Sr.(a)?
Entrevistador: Não esqueça de considerar também os natimortos.
- gêmeo(s) idêntico(s) (*não sabe = 99*)
33. Dentre estes irmãos, quantos não eram idênticos ao Sr.(a)?
- gêmeo(s) fraterno(s) (*não sabe = 99*)

As próximas perguntas são sobre o histórico da sua família. Por favor, inclua apenas os parentes de sangue, excluindo os adotivos.

34. Você é adotado?

1. Sim
2. Não (*passse 36*)
3. Não sabe (*passse 36*)

35. O(a) Sr.(a) conhece a história familiar e médica dos seus pais biológicos?

1. Sim, tanto da mãe quanto do pai
2. Sim, só da mãe
3. Sim, só do pai
4. Não conhece (*passse 68*)

36. Os seus pais são aparentados de sangue?

1. Sim
2. Não
3. Não sabe

37. Qual o nome completo da sua mãe? _____

38. Qual o nome de solteira dela? _____

39. Ela ainda está viva?

1. Sim (*passse 42*)
2. Não
3. Não sabe (*passse 42*)

40. Quantos anos ela tinha quando faleceu?

| | | anos (*não sabe = 999*)

41. Qual foi o motivo do falecimento? _____

42. Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. Sim
2. Não (*passse 53*)
3. Não sabe (*passse 53*)

43. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve?

|__|__| (não sabe = 99)

44. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

45. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

46. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 53; caso contrário siga para 47)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

47. Quantos anos sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

48. Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passe 53*)
3. |__| Não sabe (*passe 53*)

49. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

50. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

51. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 53; caso contrário siga para 52)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

52. Quantos anos a sua mãe tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

53. Qual o nome completo do seu pai? _____

54. Ele ainda está vivo?

1. |__| Sim (passe 57)

2. |__| Não

3. |__| Não sabe (passe 57)

55. Quantos anos ele tinha quando faleceu?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

56. Qual foi o motivo do falecimento? _____

57. Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. |__| Sim

2. |__| Não (passe 68)

3. |__| Não sabe (passe 68)

58. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve?

|__|__| (não sabe = 99)

59. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

60. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

61. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 68; caso contrário siga para 62)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

62. Quantos anos seu pai tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

63. Ele teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passe 68*)
3. |__| Não sabe (*passe 68*)

64. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

65. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__|. |__|

66. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 68; caso contrário siga para 67)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

67. Quantos anos o seu pai tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

Agora gostaria de saber sobre os seus avós. Vou começar com seus avós maternos (*mãe e pai da sua mãe*) e depois perguntarei pelos seus avós paternos (*mãe e pai do seu pai*).

68. Qual o nome completo da sua avó materna? _____

69. Qual a origem étnica da sua avó materna?

- | | |
|------------------------------|--|
| 01. __ nativa | 06. __ Judia Ashkenazi |
| 02. __ europeia latina | 07. __ Judia Sefardita |
| 03. __ europeia não latina | 08. __ Judia, outro |
| 04. __ negra | 09. __ Oriental |
| 05. __ Árabe | 10. __ Outro (<i>descreva:</i> _____) |
| | 11. __ Não sei |

70. Ela nasceu no Brasil?

1. |__| Sim (*passa 72*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 72*)

71. Em que país ela nasceu _____ (*não sabe = 99*)

72. Ela ainda está viva?

1. |__| Sim (*passa 75*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 75*)

73. Quantos anos ela tinha quando faleceu? |__| |__| |__| anos (*não sabe = 999*)

74. Qual foi o motivo do falecimento? _____

75. Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 86*)
3. |__| Não sabe (*passa 86*)

76. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve?

|__| |__| (*não sabe = 99*)

77. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

78. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

79. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 81; caso contrário siga para 80)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

80. Quantos anos a sua avó materna tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

81. Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passe 86*)
3. |__| Não sabe (*passe 86*)

82. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

83. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

84. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 86; caso contrário siga para 85)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

85. Quantos anos a sua avó materna tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

86. Qual o nome completo do seu avô materno? _____

87. Qual a origem étnica do seu avô materno?

- | | |
|------------------------------|--|
| 01. __ nativa | 06. __ Judia Ashkenazi |
| 02. __ europeia latina | 07. __ Judia Sefardita |
| 03. __ europeia não latina | 08. __ Judia, outro |
| 04. __ negra | 09. __ Oriental |
| 05. __ Árabe | 10. __ Outro (<i>descreva:</i> _____) |
| | 11. __ Não sei |

88. Ele nasceu no Brasil?

1. |__| Sim (*passa 90*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 90*)

89. Em que país ele nasceu _____ (*não sabe = 99*)

90. Ele ainda está vivo?

1. |__| Sim (*passa 93*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 93*)

91. Quantos anos ele tinha quando faleceu? |__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

92. Qual foi o motivo do falecimento? _____

93. Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 104*)
3. |__| Não sabe (*passa 104*)

94. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve?

|__|__| (*não sabe = 99*)

95. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

96. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

97. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 104; caso contrário siga para 98)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

98. Quantos anos seu avô materno tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

99. Ele teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passe 104*)
3. |__| Não sabe (*passe 104*)

100. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

101. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

102. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 104; caso contrário siga para 103)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

103. Quantos anos o seu avô materno tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

104. Qual o nome completo da sua avó paterna? _____

105. Qual a origem étnica da sua avó paterna?

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 01. __ nativa | 06. __ Judia Ashkenazi |
| 02. __ europeia latina | 07. __ Judia Sefardita |
| 03. __ europeia não latina | 08. __ Judia, outro |
| 04. __ negra | 09. __ Oriental |
| 05. __ Árabe | 10. __ Outro (descreva: _____) |
| | 11. __ Não sei |

106. Ela nasceu no Brasil?

1. |__| Sim (*passse 108*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passse 108*)

107. Em que país ela nasceu _____ (*não sabe = 99*)

108. Ela ainda está viva?

1. |__| Sim (*passse 111*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passse 111*)

109. Quantos anos ela tinha quando faleceu? |__| |__| |__| anos (*não sabe = 999*)

110. Qual foi o motivo do falecimento? _____

111. Ela tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 122*)
3. |__| Não sabe (*passse 122*)

112. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ela já teve?

|__| |__| (*não sabe = 99*)

113. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

114. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

115. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 122; caso contrário siga para 116)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

116. Quantos anos sua avó paterna tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

117. Ela teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passe 122*)
3. |__| Não sabe (*passe 122*)

118. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

119. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

120. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 122; caso contrário siga para 121)

|__|__|__|__| (não sabe = 9999)

121. Quantos anos a sua avá materno tinha quando ele foi dignosticado?

|__|__|__| anos (não sabe = 999)

122. Qual o nome completo do seu avô paterno? _____

123. Qual a origem étnica do seu avô paterno?

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 01. __ nativa | 06. __ Judia Ashkenazi |
| 02. __ europeia latina | 07. __ Judia Sefardita |
| 03. __ europeia não latina | 08. __ Judia, outro |
| 04. __ negra | 09. __ Oriental |
| 05. __ Árabe | 10. __ Outro (descreva: _____) |
| | 11. __ Não sei |

124. Ele nasceu no Brasil?

1. |__| Sim (*passa 126*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 126*)

125. Em que país ele nasceu _____ (*não sabe = 99*)

126. Ele ainda está vivo?

1. |__| Sim (*passa 129*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passa 129*)

127. Quantos anos ele tinha quando faleceu? |__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

128. Qual foi o motivo do falecimento? _____

129. Ele tem ou já teve algum diagnóstico de câncer ou tumor maligno dado pelo médico?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 139*)
3. |__| Não sabe (*passa 139*)

130. Quantos diagnósticos de câncer ou tumor maligno dados pelo médico ele já teve?

|__|__| (*não sabe = 99*)

131. Em que parte do corpo o câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Se houver mais de um primário, descreva o mais recente.

Parte do corpo: _____

132. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 139; caso contrário siga para 133)

|__|__|__|__| (*não sabe = 9999*)

133. Quantos anos seu avô paterno tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

134. Ele teve algum outro tipo de câncer ou tumor maligno, que tenha começado em outra parte do corpo, e sem estar relacionado com o anterior?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 139*)
3. |__| Não sabe (*passa 139*)

135. Em que parte do corpo este câncer ou tumor maligno começou?

Entrevistador: Descreva o segundo mais recente.

Parte do corpo: _____

136. Qual era o tipo deste câncer ou tumor maligno? Por exemplo, melanoma, sarcoma, carcinoma, adenocarcinoma etc.

Tipo: _____ CID-10: |__|__|__| . |__|

137. Em que ano ele foi diagnosticado?

Entrevistador: Se o entrevistado sabe o ano, passe 139; caso contrário siga para 138)

|__|__|__|__| (*não sabe = 9999*)

138. Quantos anos a sua avá materno tinha quando ele foi diagnosticado?

|__|__|__| anos (*não sabe = 999*)

Agora gostaria que o(a) Sr.(a) falasse sobre suas filhas e seus filhos.

139. Quantas filhas o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ filhas	(Caso não tenha = 00, ignorado = 99)
140. Quantos filhos o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ filhos	

FILHAS

141. Começando pela filha mais velha, qual é o nome completo?	142. Ela está viva?	143. Quantos anos ela tem atualmente ou tinha quando faleceu?	144. Ela tem ou teve câncer?	145. Qual o tipo de câncer ela tem ou teve?	146. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	147. Quantos filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
	1. __ viva 2. __ falecida 3. __ ignorada	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ viva 2. __ falecida 3. __ ignorada	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ viva 2. __ falecida 3. __ ignorada	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

FILHOS

148. Começando pelo filho mais velho, qual é o nome completo?	149. Ele está vivo?	150. Quantos anos ele tem atualmente ou tinha quando faleceu?	151. Ele tem ou teve câncer?	152. Qual o tipo de câncer ele tem ou teve?	153. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	154. Quantos filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

Agora gostaria que o(a) Sr.(a) falasse sobre suas irmãs e seus irmãos.

155. Quantas irmãs o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ irmãs	(Caso não tenha = 00, ignorado = 99)
156. Quantos irmãos o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ irmãos	

IRMÃS

157. Começando pela irmã mais velha, qual é o nome completo?	158. Ela está viva?	159. Quantos anos ela tem atualmente ou tinha quando faleceu?	160. Ela tem ou teve câncer?	161. Qual o tipo de câncer ela tem ou teve?	162. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	163. Quantas filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
	1. <input type="checkbox"/> viva 2. <input type="checkbox"/> falecida 3. <input type="checkbox"/> ignorada	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. <input type="checkbox"/> viva 2. <input type="checkbox"/> falecida 3. <input type="checkbox"/> ignorada	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. <input type="checkbox"/> viva 2. <input type="checkbox"/> falecida 3. <input type="checkbox"/> ignorada	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

IRMÃOS

164. Começando pelo irmão mais velho, qual é o nome completo?	165. Ele está vivo?	166. Quantos anos ele tem atualmente ou tinha quando faleceu?	167. Ele tem ou teve câncer?	168. Qual o tipo de câncer ele tem ou teve?	169. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	170. Quantas filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
	1. <input type="checkbox"/> vivo 2. <input type="checkbox"/> falecido 3. <input type="checkbox"/> ignorado	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. <input type="checkbox"/> vivo 2. <input type="checkbox"/> falecido 3. <input type="checkbox"/> ignorado	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. <input type="checkbox"/> vivo 2. <input type="checkbox"/> falecido 3. <input type="checkbox"/> ignorado	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> ignorado		<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

Agora gostaria que você falasse sobre suas meias-irmãs e seus meios-irmãos.

171. Quantas meias-irmãs o(a) Sr.(a) tem ou teve?	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> irmãs	(Caso não tenha = 00, ignorado = 99)
172. Quantos meios-irmãos o(a) Sr.(a) tem ou teve?	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> irmãos	

173. Começando pelo meio-irmão mais velho, qual é o nome completo?	174. Qual é o sexo?	175. Qual o parente que compartilha?	176. Ele está vivo?	177. Quantos anos ele tem atualmente ou tinha quando faleceu?	178. Ele tem ou teve câncer?	179. Qual o tipo de câncer ele tem ou teve?	180. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	181. Quantos filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ Pai 2. __ Mãe	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ Pai 2. __ Mãe	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ Pai 2. __ Mãe	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

Agora gostaria que você falasse sobre seus tios e tias maternos (irmãos da sua mãe).

182. Quantas tias o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ tias maternas	<i>(Caso não tenha = 00, ignorado = 99)</i>
183. Quantos tios o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ tios maternos	

184. Começando pelo tio mais velho, qual é o nome completo?	185. Qual é o sexo?	186. Ela ou ele está vivo?	187. Quantos anos ela ou ele tem atualmente ou tinha quando faleceu?	188. Ele ou ela tem ou teve câncer?	189. Qual o tipo de câncer ele ou ela tem ou teve?	190. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	191. Quantos filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
1. __ M 2. __ F	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

Agora gostaria que você falasse sobre seus tios e tias paternos (irmãos do seu pai).

192. Quantas tias o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ tias paternas	<i>(Caso não tenha = 00, ignorado = 99)</i>
193. Quantos tios o(a) Sr.(a) tem ou teve?	__ __ tios paternos	

194. Começando pelo tio mais velho, qual é o nome completo?	195. Qual é o sexo?	196. Ela ou ele está vivo?	197. Quantos anos ela ou ele tem atualmente ou tinha quando faleceu?	198. Ele ou ela tem ou teve câncer?	199. Qual o tipo de câncer ele ou ela tem ou teve?	200. Em que idade o câncer foi diagnosticado?	201. Quantos filhas e filhos tem e quais suas idades; ou se falecido, a idade de falecimento?
	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____
	1. __ M 2. __ F	1. __ vivo 2. __ falecido 3. __ ignorado	__ __ anos	1. __ sim 2. __ não 3. __ ignorado		__ __ anos	Filhas: _____ Idades: _____ Filhos: _____ Idades: _____

202. Horário de término da entrevista: |__| |__| : |__| |__|

ANEXO 2

QUESTIONÁRIO SOBRE A HISTÓRIA HORMONAL (MULHERES)

ENTREVISTA

Data da entrevista: |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Horário de início: |__|__:|__|__|

O entrevistado é o próprio indivíduo?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*especifique grau de relacionamento* _____)

Entrevistador: _____ |__|__|

Digitador: _____ |__|__|

IDENTIFICAÇÃO

Nome do Centro (NC): _____ |__|__|__|

Número da família (NF): |__|__|__| Número do indivíduo (NI): |__|__|

Controle |__|__|__|__| |__|__|__| |__|__|
NF NC NI

Foi entrevistado(a) para o questionário de história familiar?

1. |__| Sim
2. |__| Não
3. |__| Não sabe

HISTÓRIA HORMONAL

1. Com quantos anos a Sra. ficou menstruada pela primeira vez?

Entrevistador: Se nunca menstruou, registre 00.

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)

2. A Sra. já engravidou?

Entrevistador: Considerar todas as gestações, mesmo os abortos e as que não resultaram em nascidos vivos.

1. |__| Sim

2. |__| Não (*passse 12*)

3. |__| Não sabe (*passse 12*)

3. Considerando todas as gestações, quantas vezes a Sra. engravidou?

|__|__| (*não sabe = 99*)

4. Com que idade a Sra. engravidou pela primeira vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

5. Com que idade a Sra. engravidou pela última vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

(*só engravidou uma vez = 00*)

6. Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu primeiro filho?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

(*nunca deu à luz = 00, e passse 12*)

7. Considerando os nascidos vivos e mortos, com que idade a senhora teve o seu último filho?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

(*só deu à luz uma vez = 00*)

8. Quantos filhos a Sra. amamentou por pelo menos 1 mês?

Entrevistador: Se nunca amamentou por pelo menos 1 mês = 00, passse 12.

|__|__| filhos (*não sabe = 99*)

9. Com que idade a Sra. começou a amamentar pela primeira vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

10. Com que idade parou de amamentar pela última vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)
 (*ainda está amamentando = 88*)

11. Considerando todos os bebês que a Sra. amamentou por pelo menos 1 mês, no total quanto tempo a Sra. amamentou?

1. |__| 1 a 3 meses
2. |__| 4 a 6 meses
3. |__| 7 a 12 meses
4. |__| 13 a 24 meses (*mais de 1 ano e até 2 anos*)
5. |__| 25 a 36 meses (*mais de 2 anos e até 3 anos*)
6. |__| 37 a 48 meses (*mais de 3 anos e até 4 anos*)
7. |__| mais de 48 meses (*mais de 4 anos*)
8. |__| não sabe

12. A Sra. fez tratamento para engravidar?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 17*)
3. |__| Não sabe (*passse 17*)

A Sra. já fez...

13. Fertilização in vitro?

1. |__| Sim
2. |__| Não
3. |__| Não sabe

14. Inseminação artificial?

1. |__| Sim
2. |__| Não
3. |__| Não sabe

15. Tratamento hormonal?

1. |__| Sim (*descreva: _____*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe

16. Outro tratamento?
1. |__| Sim (*descreva: _____*)
 2. |__| Não
 3. |__| Não sabe

17. A Sra. já usou pílulas anticoncepcionais por qualquer motivo?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 44*)
3. |__| Não sabe (*passa 44*)

18. Por quanto tempo? |__|__| (não sabe = 99)

1. |__| Meses
2. |__| Anos

Quais foram as pílulas anticoncepcionais que a Sra. utilizou?

1ª PÍLULA:

19. Data de início (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

20. Nome: _____

21. Motivo:

1. |__| Evitar gravidez
2. |__| Regular o ciclo
3. |__| Acne
4. |__| Outro: _____

22. Data do término (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

23. Qual foi o tempo aproximado de uso? |__|__| (não sabe = 99)

1. |__| Meses
2. |__| Anos

2ª PÍLULA:

24. Data de início (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

25. Nome: _____

26. Motivo:

1. |__| | Evitar gravidez
2. |__| | Regular o ciclo
3. |__| | Acne
4. |__| | Outro: _____

27. Data do término (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

28. Qual foi o tempo aproximado de uso? |__|__| (*não sabe = 99*)

1. |__| | Meses
2. |__| | Anos

3ª PÍLULA:

29. Data de início (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

30. Nome: _____

31. Motivo:

1. |__| | Evitar gravidez
2. |__| | Regular o ciclo
3. |__| | Acne
4. |__| | Outro: _____

32. Data do término (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

33. Qual foi o tempo aproximado de uso? |__|__| (*não sabe = 99*)

1. |__| | Meses
2. |__| | Anos

4ª PÍLULA:

34. Data de início (mês / ano): |__|__| / |__|__|__|__| (*não sabe = 99 / 9999*)

35. Nome: _____

36. Motivo:

1. |__| |__| Evitar gravidez
2. |__| |__| Regular o ciclo
3. |__| |__| Acne
4. |__| |__| Outro: _____

37. Data do término (*mês / ano*): |__| |__| / |__| |__| |__| |__| (*não sabe = 99 / 9999*)

38. Qual foi o tempo aproximado de uso? |__| |__| (*não sabe = 99*)

1. |__| |__| Meses
2. |__| |__| Anos

5ª PÍLULA:

39. Data de início (*mês / ano*): |__| |__| / |__| |__| |__| |__| (*não sabe = 99 / 9999*)

40. Nome: _____

41. Motivo:

1. |__| |__| Evitar gravidez
2. |__| |__| Regular o ciclo
3. |__| |__| Acne
4. |__| |__| Outro: _____

42. Data do término (*mês / ano*): |__| |__| / |__| |__| |__| |__| (*não sabe = 99 / 9999*)

43. Qual foi o tempo aproximado de uso? |__| |__| (*não sabe = 99*)

1. |__| |__| Meses
2. |__| |__| Anos

44. A Sra. já usou injeções de hormônio para evitar a gravidez ou por qualquer outro motivo?

1. |__| |__| Sim
2. |__| |__| Não (*passa 46*)
3. |__| |__| Não sabe (*passa 46*)

45. Por quanto tempo? |__| |__| (*não sabe = 99*)

1. |__| |__| Meses
2. |__| |__| Anos

46. A Sra. já usou implantes de hormônio, incluindo adesivos?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 48*)
3. |__| Não sabe (*passse 48*)

47. Por quanto tempo? |__|__| (*não sabe = 99*)

1. |__| Meses
2. |__| Anos

48. A Sra. já usou DIU hormonal ou anel?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 50*)
3. |__| Não sabe (*passse 50*)

49. Por quanto tempo? |__|__| (*não sabe = 99*)

1. |__| Meses
2. |__| Anos

50. A Sra. ainda menstrua?

1. |__| Sim (*inclusive se está usando anticoncepcionais para não menstruar*)
(*passse 53*)
2. |__| Não
3. |__| Não sabe (*passse 53*)

51. Com quantos anos a Sra. menstruou pela última vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

52. Por que a Sra. parou de menstruar?

1. |__| A menstruação parou naturalmente
2. |__| A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero apenas.
3. |__| A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários apenas.
4. |__| A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero, e não sabe se retirou os ovários.
5. |__| A menstruação parou devido à cirurgia de remoção dos ovários, e não sabe se retirou o útero.
6. |__| A menstruação parou devido à cirurgia de remoção do útero e ovários.
7. |__| A menstruação parou devido à radiação ou quimioterapia
8. |__| Outro (*especifique: _____*)
9. |__| Não sabe.

53. A Sra. já fez uso de tratamento de reposição hormonal?

1. |__| Sim

2. |__| Não (*passse 55*)

3. |__| Não sabe (*passse 55*)

54. Por quanto tempo? |__|__|

1. |__| Meses

2. |__| Anos

55. Horário de término da entrevista: |__|__|:|__|__|

1. | ___ | Baixo(a)
2. | ___ | Um pouco baixo(a)
3. | ___ | Na altura média
4. | ___ | Um pouco alto(a)
5. | ___ | Alto(a)
6. | ___ | Não sabe

2. Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com os(as) outros(as) adolescentes o(a) Sr.(a) se considerava?

1. | ___ | Baixo(a)
2. | ___ | Um pouco baixo(a)
3. | ___ | Na altura média
4. | ___ | Um pouco alto(a)
5. | ___ | Alto(a)
6. | ___ | Não sabe

3. Qual a sua altura? | ___ | , | ___ | ___ | metro

4. Quando tinha 8 a 9 anos de idade, comparando-se com as outras crianças o(a) Sr.(a) se considerava?

1. | ___ | Magro(a)
2. | ___ | Um pouco magro(a)
3. | ___ | No peso médio
4. | ___ | Um pouco obeso(a)
5. | ___ | Obeso
6. | ___ | Não sabe

5. Quando tinha 15 a 16 anos de idade, comparando-se com os(as) outros(as) adolescentes o(a) Sr.(a) se considerava?

1. | ___ | Magro(a)
2. | ___ | Um pouco magro(a)
3. | ___ | No peso médio
4. | ___ | Um pouco obeso(a)
5. | ___ | Obeso
6. | ___ | Não sabe

6. E agora, como o(a) Sr.(a) se considera?

1. | ___ | Magro(a)
2. | ___ | Um pouco magro(a)
3. | ___ | No peso médio
4. | ___ | Um pouco obeso(a)
5. | ___ | Obeso
6. | ___ | Não sabe

7. Atualmente, qual é o seu peso habitual? *(Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez)*

|__|__|__| Kg

Qual era seu peso habitual quando o(a) Sr.(a) tinha...

Entrevistador: Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez.

8. 20 anos? |__|__|__| Kg

9. 30 anos? |__|__|__| Kg

10. 40 anos? |__|__|__| Kg

11. 50 anos? |__|__|__| Kg

12. 60 anos? |__|__|__| Kg

13. Qual foi o maior peso que o(a) Sr.(a) já teve? *(Para as mulheres, não considerar o peso durante a gravidez)*

|__|__|__| Kg

14. Qual era a sua idade quando o(a) Sr.(a) tinha este peso? |__|__| anos.

ATIVIDADE FÍSICA

Agora vou fazer algumas perguntas sobre atividade física. Inicialmente vamos falar sobre suas atividades físicas quando o(a) Sr.(a) tinha 12 a 13 anos.

15. O(a) Sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete etc.

1. |__| Sim
2. |__| Não *(passe 17)*
3. |__| Não sabe *(passe 17)*

16. Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS, quando tinha 12 a 13 anos?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

17. Quando o(a) Sr.(a) tinha 12 a 13 anos, o(a) sr.(a) fez atividades MODERADAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve ou jogar vôlei recreativo.

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 19*)
3. |__| Não sabe (*passse 19*)

18. Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades MODERADAS, quando tinha 12 a 13 anos?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

Agora vamos falar sobre suas atividades físicas quando o(a) Sr.(a). tinha 20 anos.

19. O(a) Sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa ou no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc.

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 21*)
3. |__| Não sabe (*passse 21*)

20. Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS, quando tinha 20 anos?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

21. Quando o(a) sr.(a). tinha 20 anos, o(a) Sr.(a) fez atividades MODERADAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc.

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 23*)
3. |__| Não sabe (*passse 23*)

22. Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades MODERADAS, quando tinha 20 anos?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

Agora vamos falar sobre suas atividades físicas nos últimos 12 meses.

23. Em quantos dias de uma semana comum o(a) Sr.(a) caminha por pelo menos 30 minutos seguidos em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca (*passse 25*)

24. Nos dias em que o(a) Sr.(a) caminhou, por pelo menos 30 minutos seguidos, quanto tempo no total o(a) Sr.(a) gastou caminhando?

|__| |__| : |__| |__| horas e minutos

25. O(a) sr.(a) fez atividades VIGOROSAS, por pelo menos 30 minutos seguidos, nos últimos 12 meses? Alguns exemplos de atividade vigorosa são: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa, no quintal, carregar grandes pesos ou trabalhos como usar enxada, marreta etc.

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 27*)
3. |__| Não sabe (*passse 27*)

26. Com que frequência o(a) Sr.(a) participou de atividades VIGOROSAS, nos últimos 12 meses?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

27. Ainda em relação aos últimos 12 meses, o(a) Sr.(a) fez atividades MODERADAS, por pelo menos 30 minutos seguidos? Alguns exemplos de atividades moderadas são: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos habituais na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc.

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 29*)
3. |__| Não sabe (*passse 29*)

28. Com que frequência o(a) Sr.(a). participou de atividades MODERADAS, nos últimos 12 meses?

1. |__| Diariamente
2. |__| 4 a 6 vezes por semana
3. |__| 2 a 3 vezes por semana
4. |__| 1 vez por semana
5. |__| 1 a 3 vezes por mês
6. |__| Menos de uma vez por mês ou nunca

TABAGISMO

29. O(a) Sr.(a) fumou 100 cigarros ou mais durante toda a sua vida?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 37*)

30. Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um cigarro por semana?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)
(nunca fumou 1 cigarro por semana = 00 e passse 37)

31. O(a) Sr.(a) ainda fuma cigarros?

1. |__| Sim (*passse 33*)
2. |__| Não

32. Com quantos anos o(a) Sr.(a) parou de fumar cigarros pela última vez?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

33. Entre o período em que fumou ou fuma cigarros, o(a) Sr.(a) ficou em algum momento um ano ou mais sem fumar?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passse 35*)

34. Neste período, por quantos anos o(a) Sr.(a) parou de fumar?

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)

35. Considerando todos esses anos, em média quantos cigarros o(a) Sr.(a) costumou fumar por dia?

Entrevistador: Lembrar que um maço equivale a 20 cigarros.

|__|__| cigarros por dia.

36. Que tipo de cigarro o(a) Sr.(a) fuma mais?

1. |__| Cigarro industrializado com filtro
2. |__| Cigarro industrializado sem filtro
3. |__| Cigarro de palha
4. |__| Outros (*especifique: _____*)

37. O(a) Sr.(a) alguma vez fumou pelo menos um charuto por semana por um período de seis meses ou mais?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 43*)

38. Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um charuto por semana?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

39. O(a) Sr.(a) ainda fuma charutos?

1. |__| Sim (*passa 41*)
2. |__| Não

40. Com quantos anos o(a) Sr.(a) fumou charutos pela última vez?

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)

41. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) fumou charutos? Não inclua períodos nos quais tenha parado de fumar.

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

42. Considerando todos esses anos, em média quantos charutos o(a) Sr.(a) costumou fumar por semana?

|__|__| charutos por semana (*não sabe = 99*)
(*menos de um por semana = 00*)

43. O(a) sr.(a) alguma vez fumou pelo menos um cachimbo de tabaco por semana por um período de seis meses ou mais?

1. | ___ | Sim

2. | ___ | Não (*passse 49*)

44. Com que idade o(a) Sr.(a) começou a fumar pelo menos um cachimbo por semana?

| ___ | ___ | anos (*não sabe = 99*)

45. O(a) Sr.(a) ainda fuma cachimbo?

1. | ___ | Sim (*passse 47*)

2. | ___ | Não

46. Com quantos anos o(a) Sr.(a) fumou cachimbo pela última vez?

| ___ | ___ | anos. (*não sabe = 99*)

47. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) fumou cachimbo? Não inclua períodos nos quais tenha parado de fumar.

| ___ | ___ | anos. (*não sabe = 99*)
(*menos de um por ano = 00*)

48. Considerando todos esses anos, em média quantos cachimbos o(a) Sr.(a) costumou fumar por semana?

| ___ | ___ | cachimbos por semana (*não sabe = 99*)
(*menos de um por semana = 00*)

49. O(a) sr.(a) alguma vez mascarou fumo pelo menos uma vez por semana por um período de seis meses ou mais?

1. | ___ | Sim

2. | ___ | Não (*passse 55*)

50. Com que idade o(a) Sr.(a) começou a mascar fumo pelo menos uma vez por semana?

| ___ | ___ | anos (*não sabe = 99*)

51. O(a) Sr.(a) ainda masca fumo?

1. | ___ | Sim (*passse 53*)

2. | ___ | Não

52. Com quantos anos o(a) Sr.(a) mascou fumo pela última vez?

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)

53. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) mascou fumo? Não inclua períodos nos quais tenha parado de mascar.

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)
(*menos de um por ano = 00*)

54. Considerando todos esses anos, em média quantas vezes o(a) Sr.(a) costumou mascar fumo por semana?

|__|__| cachimbos por semana (*não sabe = 99*)
(*menos de um por semana = 00*)

55. O(a) Sr.(a) alguma vez aspirou rapé (folha de tabaco triturada) pelo menos uma vez por semana por um período de seis meses ou mais?

1. |__| Sim
2. |__| Não (*passa 61*)

56. Com que idade o(a) Sr.(a) começou a aspirar rapé pelo menos uma vez por semana?

|__|__| anos (*não sabe = 99*)

57. O(a) Sr.(a) ainda aspira rapé?

1. |__| Sim (*passa 59*)
2. |__| Não

58. Com quantos anos o(a) Sr.(a) aspirou rapé pela última vez?

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)

59. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) aspirou rapé? Não inclua períodos nos quais tenha parado de usar.

|__|__| anos. (*não sabe = 99*)
(*menos de um por ano = 00*)

60. Considerando todos esses anos, em média quantas vezes o(a) Sr.(a) costumou aspirar rapé por semana?

|__|__| vezes por semana (*não sabe = 99*)
(*menos de um por semana = 00*)

61. O(a) Sr.(a) alguma vez fumou cigarrilhas?

1. | ___ | Sim
2. | ___ | Não (*passa 63*)

62. Somando todas as vezes que o(a) Sr.(a) fumou cigarrilhas, o total chega a 20 vezes?

1. | ___ | Sim
2. | ___ | Não

63. O(a) Sr.(a) já usou alguma outra forma de tabaco?

1. | ___ | Sim (*especifique: _____*)
2. | ___ | Não

ÁLCOOL

Vamos falar sobre seu consumo de bebida alcoólica. Vamos considerar uma dose de bebida alcoólica uma lata de cerveja, uma taça de vinho, um drinque, um cocktail ou uma dose de cachaça ou uísque.

64. Durante toda sua vida, alguma vez o(a) Sr.(a) já consumiu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica como cerveja, vinho, cachaça, uísque, licores, etc por mês por pelo menos seis meses?

1. | ___ | Sim
2. | ___ | Não (*fim*)
3. | ___ | Não sabe (*fim*)

65. Quantos anos você tinha quando começou a beber pelo menos uma dose de bebida alcoólica por mês?

| ___ | ___ | anos (*não sabe = 99*)

66. Por quantos anos no total o(a) Sr.(a) bebeu pelo menos uma dose de bebida alcoólica por mês? Não considerar o período que tenha parado de consumir bebida alcoólica.

| ___ | ___ | anos (*não sabe = 99*)

67. Pensando nos finais de semana, quantas doses, em média, o(a) Sr.(a) ingeriu? Considerando o final de semana como sexta, sábado e domingo.

| ___ | ___ | doses (*não sabe = 99*)

68. Em algum período, o(a) Sr.(a) já ingeriu mais bebida alcoólica mais do que o habitual por mais de seis meses?

1. | ___ | Sim
2. | ___ | Não
3. | ___ | Não sabe

69. Horário de término da entrevista: | ___ | ___ | : | ___ | ___ |

ANEXO 4


Formulário para solicitação e envio de amostras de sangue e/ou aspirado de medula óssea
Informações a serem preenchidas pelo MÉDICO RESPONSÁVEL

Paciente: _____	Matricula: _____	Clinica: _____
Informações adicionais:		
Paciente transfundido?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Não informado	Última transfusão:
		<input type="checkbox"/> menos de 24 horas
		<input type="checkbox"/> 2 e 7 dias
		<input type="checkbox"/> 8 dias e 1 mês
		<input type="checkbox"/> mais de 1 mês
Paciente recebeu quimioterapia?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Não informado	Última quimioterapia:
		<input type="checkbox"/> menos de 2 semanas
		<input type="checkbox"/> 2 e 4 semanas atrás
		<input type="checkbox"/> 1 e 3 meses atrás
		<input type="checkbox"/> mais de 3 meses
Paciente recebeu anticoagulante/ Antiagregante?	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> Não informado	Qual: _____
Orientações para coleta (sinalizar de acordo com a necessidade):		
<input type="checkbox"/> Sangue periférico	<input type="checkbox"/> Coletar 1 tubo com EDTA (4 mL)	
	<input type="checkbox"/> Coletar 1 tubo com Citrato (4 mL)	
	<input type="checkbox"/> Coletar 1 tubo sem anticoagulante (4 mL)	
<input type="checkbox"/> Aspirado de medula óssea:	<input type="checkbox"/> Coletar 1 tubo com EDTA (4 mL)	
_____ Médico solicitante	_____ Data	_____ Nome do Projeto (quando pertinente)

Informações a serem preenchidas pelo RESPONSÁVEL DA COLETA

Local de coleta:	<input type="checkbox"/> HCI	<input type="checkbox"/> HCII	<input type="checkbox"/> HCIII	<input type="checkbox"/> HCIV
<input type="checkbox"/> Lab. Clínico	<input type="checkbox"/> Endoscopia	<input type="checkbox"/> Pesquisa Clínica	<input type="checkbox"/> Oncologia Clínica	
<input type="checkbox"/> Hematologia	<input type="checkbox"/> Pediatria	<input type="checkbox"/> Hemoterapia	<input type="checkbox"/> Centro Cirúrgico	
<input type="checkbox"/> Outro:				
Topografia da coleta:				
<input type="checkbox"/> Sangue periférico	<input type="checkbox"/> Veia periférica	<input type="checkbox"/> Veia central	<input type="checkbox"/> Veia tumoral	
	<input type="checkbox"/> Artéria periférica	<input type="checkbox"/> Artéria central	<input type="checkbox"/> Artéria tumoral	
<input type="checkbox"/> Aspirado de medula óssea:	<input type="checkbox"/> Espinha ilíaca post. dir.	<input type="checkbox"/> Espinha ilíaca post. esq.		
	<input type="checkbox"/> Espinha ilíaca ant. dir.	<input type="checkbox"/> Espinha ilíaca ant. esq.	<input type="checkbox"/> Esterno	
Dificuldades durante a coleta: (se houver) _____				
Orientações para envio de amostras				
<ul style="list-style-type: none"> • Identificar os tubos (nome completo, matrícula, data de coleta e rubrica do coletor). • Notificar ao BNT após a coleta e até as 13:00 horas (Tel: 3233-1346 ou 3233-1453). • <u>Este documento deverá ser entregue junto com as amostras coletadas.</u> 				
_____ Responsável pela coleta	_____ Data	_____ Horário		

