

ONCOGENÉTICA

Testes oncogenéticos e cobertura pelo rol de procedimentos ANS

Cobertura e codificação

O melhor entendimento das alterações genéticas que ocorrem no câncer e os avanços nas pesquisas possibilitaram o desenvolvimento das chamadas terapias alvo, que são tratamentos mais seletivos e eficazes, capazes de atacar somente as células que sofreram determinadas mutações genéticas em genes específicos, sem danificar as que estão ao redor e são saudáveis.

No decorrer desta diretriz serão listados e descritos os principais exames dentro deste contexto e situação de cobertura.

1. HER-2

Diretriz de utilização (DUT) número 30 do rol de procedimentos ANS RN428. Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
HER2 FISH para amplificação gênica em tumor de mama	40501248
HER2 CISH para amplificação gênica em tumor de mama	40501256

HER-2 é um proto-oncogene presente nas células normais que as ajuda a crescer. Torna-se um oncogene quando uma célula tem muitas cópias deste gene. Quando isso ocorre, as células produzem proteína HER2 em excesso e o câncer é denominado HER2 positivo. Pacientes com câncer de mama com células HER2+ não respondem bem a alguns medicamentos quimioterápicos. Mas, novos medicamentos,

como Trastuzumab e Lapatinib, foram concebidos para atacar especificamente as células HER2+. Estes medicamentos podem retardar o crescimento de células cancerosas e melhorar os resultados em pacientes com cânceres HER2+. Cânceres de mama são agora rotineiramente testados para verificar se são HER2+ e identificar quais os pacientes irão se beneficiar destes medicamentos. Outros tipos de câncer também podem ser HER2+.

2.BCR / ABL

Para a realização da pesquisa de rearranjo BCR/ABL por métodos citogenéticos não há DUT. Porém, para realização do exame por métodos moleculares é necessário cumprir critérios de elegibilidade da diretriz de utilização (110) e deve ser solicitado por um geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
Cariótipo com bandas, para doenças hematológicas, sangue periférico, tecidos linfóides e medula óssea.	40503542
Estudo de alterações cromossômicas em leucemias por FISH (FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION).	40503542
Rearranjo gênico quantitativo BCR/ABL por PCR.	40503542

A translocação cromossômica do gene ABL do cromossomo 9 para o 22 (cromossomo Philadelphia) faz com que este proto-oncogene fique em justaposição ao gene BCR, formando o gene quimérico BCR/ABL. A proteína de fusão bcr/abl provoca o aumento da atividade tirosina quinase normalmente desempenhada pela abl. A presença de uma proteína abl hiperfuncional é fator desencadeante para a leucemia mielóide crônica. Os medicamentos com alvo na proteína BCR-ABL, como o Imatinib, podem ser eficazes contra leucemia mielóide crônica levando à remissão da doença na maioria dos pacientes tratados nos estágios iniciais.

3. BRAF

**Diretriz de utilização (DUT) número 9 do rol de procedimentos ANS RN428.
Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.**

Descritivo	Códigos dos exames
BRAF PCR para mutação c.1799T>A;p.V600E no éxon 15 do gene no tumor	40503780

Cerca da metade dos casos de câncer de pele melanoma têm mutações no gene BRAF. Estas alterações levam a produção de uma proteína BRAF alterada que sinaliza para as células do melanoma crescerem e se dividirem rapidamente. Pacientes com melanoma avançado devem fazer uma biópsia para determinar se têm uma mutação no gene BRAF. Os medicamentos, vemurafenibe e o dabrafenib, têm como alvo a proteína BRAF alterada. Estes agem reduzindo ou retardando o crescimento de tumores.

4. EGFR

**Diretriz de utilização (DUT) número 21 do rol de procedimentos ANS RN428.
Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.**

Descritivo	Códigos dos exames
EGFR, pesquisa de mutação	40503763

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é uma proteína encontrada na superfície das células, que normalmente as ajuda a crescer e se dividir. Algumas células do câncer de pulmão têm EGFR em excesso, o que faz com que elas cresçam mais rápido. Os inibidores de EGFR podem muitas vezes reduzir o tamanho dos tumores durante vários meses. Mas eventualmente estas drogas param de responder na maioria das pessoas, geralmente porque as células cancerosas desenvolvem outra alteração no gene EGFR. Uma dessas mutações é conhecida como

p.T790M. Alguns inibidores de EGFR mais recentes também agem contra células com a mutação p.T790M, incluindo o osimertinib.

5. K-RAS

Diretriz de utilização (DUT) número 50 do rol de procedimentos ANS RN428. Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
K-RAS, pesquisa de mutação	40503771

Drogas de alvo molecular que atuam no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a exemplo do panitumumabe e cetuximabe, demonstraram atividade no câncer colorretal avançado e melhoraram a sobrevida quando combinados com quimioterapia. No entanto, o benefício destes fármacos é limitado a tumores com KRAS selvagem. A existência de mutações no KRAS, que estão presentes em pelo menos 40% dos tumores colorretais, tornam os tumores resistentes às terapias anti-EGFR.

6. NRAS

Diretriz de utilização (DUT) número 57 do rol de procedimentos ANS RN428. Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
NRAS PCR ou sequenciamento de Sanger para mutações nos éxons 2, 3 e 4 do gene, no tumor	40503798

Variantes patogênicas nos principais genes da família de oncogenes RAS (KRAS e NRAS) são consideradas como biomarcadores preditivos de resposta negativa à terapia com anticorpos anti-EGFR.

7.ALK

Diretriz de utilização (DUT) número 114 do rol de procedimentos ANS RN428. Não é necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
NRAS PCR ou sequenciamento de Sanger para mutações nos éxons 2, 3 e 4 do gene, no tumor	40503798

Cerca de 5% dos cânceres de pulmão de não pequenas células tem uma mutação no gene ALK. Esta alteração é mais frequentemente observada em não fumantes com adenocarcinoma. A alteração do gene ALK produz uma proteína anormal que faz com que as células cresçam e se disseminem. Os medicamentos que tem como alvo a proteína ALK anormal (Crizotinib, Ceritinib e Alectinib) podem muitas vezes reduzir o tamanho dos tumores.

8. CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS - GENES BRCA1 E BRCA2

Diretriz de utilização (DUT) número 110.7 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
BRCA1 SEQUENCIAMENTO DE SANGER DE TODA A REGIAO CODIFICANTE	40503100
BRCA2 SEQUENCIAMENTO DE SANGER DE TODA A REGIAO CODIFICANTE	
BRCA2 SEQUENCIAMENTO DO EXON 11 MUTACAO 6174DELT E BRCA1 SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON 6 MUTACAO 185DELTA E EXON 20 MUTACAO 5382INSC	
BRCA1 SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA	40503844
BRCA2 SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA	
BRCA1 SEQUENCIAMENTO DE TODA A REGIAO CODIFICANTE POR NGS	40503801
BRCA2 SEQUENCIAMENTO DE TODA A REGIAO CODIFICANTE POR NGS	
BRCA1 E BRCA2 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DOS GENES	

BRCA1 PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA BRCA2 PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA	40503836
BRCA2 PCR PARA 6174DELT BRCA1 PCR PARA 185DELAG BRCA1 PCR PARA 5382INSC BRCA2 PCR DA MUTACAO 6174DELT E BRCA1 PCR DAS MUTACOES 185DELAG E 5382INSC BRCA1 PCR DAS MUTACOES 185DELAG E 5382INSC	40503143
BRCA2 POR MLPA BRCA1 E BRCA2 POR MLPA	40503151

Para estudo de câncer de mama e ovário o rol de procedimentos ANS prevê cobertura para indivíduos sintomáticos que se enquadrem nos critérios estabelecidos pela DUT 110.7, o estudo escalonado, iniciando a pesquisa de variantes pontuais e/ou indels através do sequenciamento dos genes BRCA1 e BRCA2 e a pesquisa de deleções e duplicações nestes genes através da técnica de MLPA. Mulheres com mutações do BRCA1 apresentam 87% de chance de desenvolver carcinoma de mama e 40% a 60% de chance de desenvolver um carcinoma de ovário durante toda a vida, e 65% de chance de desenvolver um segundo carcinoma mamário se viverem até 70 anos. Mulheres com mutação em BRCA2 possuem cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida. Variantes patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 também estão associados ao câncer de mama masculino. Além dos genes BRCA1 e BRCA2, vários genes de síndromes multicânceres que incluem o câncer de mama foram identificados. Portanto, quando o resultado dos exames de sequenciamento e MLPA dos genes BRCA1 e BRCA2 são negativos, os pacientes devem ser referenciados para a DUT de Painel de Câncer de Mama e/ou Ovário (DUT 110.26).

9. NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO I- MEN1

Diretriz de utilização (DUT) número 110.23 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO GENE MEN1	40503100
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MEN1	40503844
NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO 1 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DO GENE MEN1	40503445
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MEN1	40503836
MLPA DO GENE MEN1	40503151

A neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN-I) é uma síndrome hereditária caracterizada por tumores nas paratireoides, nas células das ilhotas pancreáticas e na hipófise. Gastrinomas duodenais, tumores carcinoides do intestino anterior, adenomas benignos de adrenal e lipomas também ocorrem. A MEN-I é causada por uma mutação inativadora no gene que codifica a transcrição do fator menina; > 500 mutações neste gene foram identificadas. A função exata da proteína codificada por MEN-I é desconhecida, mas ela parece ter efeitos supressores de tumor.

10. NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2A – MEN2A

Diretriz de utilização (DUT) número 110.24 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE RET	40503836
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE RET	40503844
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DOS EXONS DO GENE RET	40503100

SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DO GENE
RET

40503801

MEN-IIA é uma síndrome hereditária caracterizada por carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, hiperparatireoidismo e, ocasionalmente, amiloidose liquenoide cutânea. O diagnóstico envolve exame genético. As mutações no proto-oncogene RET, no cromossomo 10, foram identificadas na MEN-IIA, MEN-IIB e carcinoma medular de tireoide familiar. A proteína RET é um receptor da tirosinoquinase; as mutações da MEN-IIA e do carcinoma medular de tireoide familiar resultam em ativação de certas vias intracelulares.

11. PAINEL DE GENES PARA CÂNCER DE MAMA E/OU OVÁRIO

Diretriz de utilização (DUT) número 110.26 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
PAINEL DE SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS INCLUINDO OS GENES ATM BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDH1 CHEK2 MLH1 MSH2 MSH6 PALB2 PMS2 PTEN RAD51C RAD51D STK11 TP53	40503801
PAINEL DE MLPA DOS GENES BRCA1 BRCA2 CDH1 MLH1 MSH2 EPCAM MSH6 PALB2 STK11	40503151

Pacientes com diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário e com resultados de sequenciamento e MLPA dos genes BRCA1 e BRCA2 negativos, continuam a investigação através de um painel ampliado, que analisa os genes: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C RAD51D, STK11 e TP53.

12. SÍNDROME DE COWDEN

Diretriz de utilização (DUT) número 110.30 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DOS EXONS DO GENE PTEN	40503100
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DO GENE PTEN	40503801
MLPA PARA REARRANJOS DO GENE PTEN	40503151
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE PTEN	40503836
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE PTEN	40503844

A síndrome de Cowden (SC) ou síndrome de múltiplos hamartomas (SMH) é genodermatose rara de herança autossômica dominante e expressividade variável. As mutações no gene supressor tumoral, PTEN, localizado no cromossomo 10q23, têm sido implicadas no desenvolvimento da síndrome de Cowden. Algumas mutações no gene PTEN levam a formação alterada da proteína PTEN, a qual não pode exercer sua função de supressor de tumor. Outras mutações impedem a formação da proteína e sem esta, a divisão celular torna-se descontrolada, levando ao desenvolvimento de tumores e hamartomas.

13. SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Diretriz de utilização (DUT) número 110.32 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
PCR DA MUTACAO ESPECIFICA P R337H NO GENE TP53	40503143
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO ESPECIFICA p.R337H NO GENE TP53	40503100
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DO GENE TP53	40503801
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DOS EXONS DO GENE TP53	40503100
MLPA DO GENE TP53	40503151
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA NO GENE TP53	40503836

SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO
FAMILIAL ESPECIFICA NO GENE TP53

40503844

Os tipos de câncer que já foram associados e podem ser incluídos sob o nome de síndrome de Li Fraumeni são sarcomas, leucemias, carcinomas de mama pré-menopausa, tumores cerebrais e adrenocorticais, assim como câncer de osso e de tecidos moles, além de outros, como câncer de pulmão, carcinoma pancreático e melanoma. Mutações somáticas no gene TP53 foram encontradas em mais da metade de todos os tumores humanos, tornando-o gene de câncer mais comumente alterado. O rol ANS propõe o estudo escalonado deste gene, iniciando pela mutação p.Arg337His, quando negativo a investigação continua com o sequenciamento de todos os exons e sítios de excisão do TP53 e por último, quando necessário, realiza-se o MLPA para buscar por deleções e duplicações.

14. SÍNDROME DE LYNCH – CÂNCER COLORRETAL NÃO POLIPOSOS HEREDITÁRIO (HNPCC)

Diretriz de utilização (DUT) número 110.33 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MLH1	40503836
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MSH2	40503836
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MSH6	40503836
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE PMS2	40503836
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE EPCAM	40503836
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MLH1	40503844
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MSH2	40503844
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE MSH6	40503844

SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE PMS2	40503844
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA DO GENE EPCAM	40503844
MLPA PARA OS GENES MLH1 e MSH2	40503151
MLPA PARA OS GENES MSH6 e EPCAM	40503151
PESQUISA DE INSTABILIDADE DE MICROSSATELITES PARA GENES MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 EM SANGUE PERIFERICO E NO TUMOR	
DETECCAO DE DEL DUP NOS GENES MLH1 MSH2 E EPCAM POR MLPA	40503615
DETECCAO DE MUTACOES NOS GENES MLH1 E MSH2 POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS	40503623
DETECCAO DE MUTACOES NO GENE MSH6 POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS	40503631
DETECCAO DE MUTACOES NOS GENES MLH1, MSH2, MSH6 E PMS2 POR SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS	40503801

A investigação genética da síndrome de Lynch começa com a execução do teste de instabilidade de microssatélites (MSI) e/ou a imunohistoquímica para proteínas dos genes de reparo do DNA. Uma vez que um desses testes laboratoriais mostra-se alterado, passa a existir a indicação formal para a pesquisa de mutações por sequenciamento do DNA de genes envolvidos na fisiopatologia da síndrome de Lynch.

15. SÍNDROME DO CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO

Diretriz de utilização (DUT) número 110.38 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
PCR DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA NO GENE CDH1	40503836
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAL ESPECIFICA NO GENE CDH1	40503844
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO DO GENE CDH1	40503801
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DOS EXONS DO GENE CDH1	40503100
MLPA DO GENE CDH1	40503151

Trata-se de síndrome autossômica dominante, secundária a mutações no gene CDH1 (gene da E-caderina). A maior parte dos indivíduos de famílias com casos de câncer gástrico difuso hereditário tem risco de desenvolver câncer de estômago antes dos 40 anos, mas são descritos casos a partir dos 14 anos de idade. Para os portadores da mutação, estima-se que o risco acumulativo aos 80 anos seja da ordem de 67% para os homens e 83% para as mulheres. Também há risco de carcinoma lobular de mama, que pode chegar a 39% nas mulheres de famílias de câncer gástrico hereditário.

16. SÍNDROME DE POLIPOSE JUVENIL

Diretriz de utilização (DUT) número 110.43 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE BMPR1A	40503844
PCR DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE BMPR1A	40503836
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE SMAD4	40503844
PCR DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE SMAD4	40503836
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS DOS GENES BMPR1A E SMAD4	40503801
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS DO GENE BMPR1A	40503801
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS DO GENE SMAD4	40503801
MLPA DOS GENES BMPR1A E SMAD4	40503151

A Polipose Juvenil é uma síndrome autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações nos genes SMAD4 e BMPR1A. Caracterizam-se pelo aparecimento de 10 ou mais pólipos hamartomatosos (juvenis) no trato gastrointestinal, predominando no cólon. Costuma manifestar-se entre 4 e 14 anos de idade. Alguns

pólipos adquirem focos adenomatosos apesar da natureza hamartomatosa das lesões e há chance de malignização. Os pólipos podem causar hemorragia gastrointestinal, anemia, dor abdominal e diarreia. Esta síndrome também estar associada com anormalidades anatômicas no intestino, coração, genitália ou trato urinário.

17. RETINOBLASTOMA

Diretriz de utilização (DUT) número 110.44 do rol de procedimentos ANS RN428.

Necessário pedido de exame feito por geneticista clínico.

Descritivo	Códigos dos exames
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DO EXON DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE RB1	40503844
PCR DA MUTACAO FAMILIAR ESPECIFICA DO GENE RB1	40503836
SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERACAO NGS DO GENE RB1	40503801
SEQUENCIAMENTO DE SANGER DE TODOS OS EXONS DO GENE RB1	40503100
MLPA DO GENE RB1	40503151

O gene mais importante para o retinoblastoma é o gene supressor de tumor RB1. Quando as duas cópias do gene RB1 estão alteradas ou ausentes, uma célula pode crescer sem controle, levando a outras alterações genéticas, que por sua vez podem tornar-se células cancerígenas. No retinoblastoma familiar, indivíduos que herdaram uma alteração germinativa de um dos progenitores precisariam somente de um evento mutacional adicional em um único retinoblasto para que a célula gerasse o tumor. Por outro lado, nos casos esporádicos, ambas as mutações devem ocorrer independentemente no mesmo retinoblasto, uma combinação menos provável de eventos raros considerando as milhares de células do tecido-alvo. Por este motivo, geralmente o retinoblastoma familiar costuma ser bilateral enquanto que o esporádico é unilateral.

Futuramente, mais avanços nos estudos, combate e prevenção do câncer são esperados, pois a comunidade científica tem investido esforços na investigação da genética do câncer com objetivo de adequar a terapêutica de acordo com o background genético do indivíduo e do tumor, tornando o tratamento cada vez mais individualizado e assertivo.

2.FUNDAMENTOS TÉCNICOS

2.1 Genética do câncer

O câncer inicia-se com proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, geralmente com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alterações em genes e proteínas que regulam o crescimento e diferenciação celular, processo denominado tumorigênese. Vários eventos chaves precisam ocorrer para que as células escapem das restrições que evitam a proliferação descontrolada. Sinais de agentes internos e externos as células, tais como fatores de crescimento locais e endócrinos, devem ser produzidos e processados, adicionalmente as células devem tornar-se resistentes aos sinais que normalmente inibem o crescimento. Como estas características anormais tipicamente levariam ao processo de morte celular programada (apoptose), as células devem de alguma forma invalidar esse processo. A massa de células crescente (tumor) requer nutrição, então um novo abastecimento sanguíneo deve ser obtido pela angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos). Sinais inibitórios adicionais devem ser superados para que o tumor atinja um estado maligno, no qual a neoplasia invade os tecidos próximos e se espalha (metástase) para locais mais distantes no corpo. A capacidade de invadir e formar metástase distingue

as neoplasias malignas das benignas. As células que compõem o tumor são geralmente derivadas de um único ancestral celular, tornando-o um clone único (monoclonal).

Independente de o câncer ocorrer esporadicamente em uma pessoa ou repetidas vezes em muitas pessoas de uma família como uma característica hereditária, o câncer é uma doença genética.

Pesquisas revelaram que mutações nos genes que controlam a proliferação e a morte celular são responsáveis pelo câncer. Na maioria dos cânceres, as mutações ocorrem em uma única célula somática, que então se divide e continua se desenvolvendo no câncer. Mais raramente, quando o câncer ocorre como parte de uma síndrome de câncer hereditário, as mutações iniciais causadoras de câncer são herdadas por meio da linhagem germinativa e, portanto já estão presentes em cada célula do corpo. Por ambos os mecanismos, uma vez iniciado, o câncer evolui pelo acúmulo adicional de danos genéticos por meio de mutações nos genes que codificam a maquinaria que repara o DNA danificado e mantém a normalidade citogenética. Os danos a estes genes produzem uma cascata pior de mutações em um número crescente de genes que controlam a proliferação celular e os reparos aos danos do DNA.

A carcinogênese resulta de múltiplas etapas e pode envolver dezenas, até centenas, de genes, por meio de mutações gênicas, quebras e perdas cromossômicas, ampliações gênicas, instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos, sendo os principais grupos de genes envolvidos nesse processo: proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados ao reparo do DNA.

2.2 Genes envolvidos

O clone original de células neoplásicas pode evoluir em várias sublinhagens de graus variados de malignidade, cada uma carregando um conjunto de mutações que são diferentes das mutações de outras sublinhagens, mas a elas se sobrepõem.

Existem, basicamente, duas categorias de genes envolvidos nas formações neoplásicas: os oncogenes e os genes supressores tumorais.

Proto-oncogenes: o controle das atividades celulares normais é feito por muitos tipos de genes, entre eles os proto-oncogenes (genes que codificam fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, moléculas transdutoras de sinais e fatores de transcrição, telomerase ou genes bloqueadores de apoptose). Os oncogenes são proto-oncogenes que sofreram mutações ativadoras, ou seja, que passaram a ter ganho de função ou hiperexpressão. Uma característica importante dos oncogenes é que eles têm efeito dominante na célula, ou seja, um único alelo mutado é suficiente para alterar o fenótipo de uma célula normal para maligna.

Genes supressores tumorais: os genes supressores tumorais bloqueiam o desenvolvimento do tumor regulando o crescimento celular. A perda de função das proteínas codificadas pelos genes supressores tumorais leva a uma divisão celular descontrolada e ao crescimento celular anormal ou apoptose deficiente. Os genes supressores tumorais são altamente heterogêneos. Alguns estão diretamente envolvidos na regulação do ciclo celular ou na inibição do crescimento pelo contato célula-célula e são chamados genes protetores. Outros genes, chamados de genes de manutenção, estão envolvidos em reparar danos ao DNA e manter a integridade genômica. Apesar do meio mais comum de perda de função desses genes se dar através de mutação na estrutura do DNA, em alguns casos, pode ocorrer silenciamento

do gene por um processo epigenético (não altera a estrutura do DNA), como a hipermetilação do DNA, que é transmitida de maneira estável por mitose.

Mecanismos de Carcinogênese

Existem basicamente dois modelos para explicar a carcinogênese envolvendo genes supressores tumorais.

a) O primeiro e mais difundido é a Hipótese dos Dois Eventos (Knudson), em que mutações devem provocar perda de função dos dois alelos. Essas mutações têm caráter recessivo, uma vez que um único alelo com variante patogênica não é capaz de induzir uma neoplasia. Portanto, nos tumores de caráter hereditário, uma mutação é herdada na linhagem germinativa e outra mutação, desta vez somática, é adquirida ao longo da vida. Nos tumores esporádicos, as duas mutações são somáticas e adquiridas ao longo da vida. Isso explica como alguns tipos de câncer podem ser tanto esporádicos quanto hereditários, como a polipose adenomatosa familiar, o câncer de mama e o retinoblastoma. Essa hipótese esclarece também como algumas doenças hereditárias não se manifestam em todos os indivíduos da família, uma vez que a segunda mutação ocorre ao acaso.

b) O segundo é o Modelo da Haploinsuficiência, baseado em estudos que demonstraram a ocorrência de câncer por alteração de genes supressores tumorais, mesmo estando presente somente um alelo mutado. A manutenção de um alelo selvagem não suporta o efeito do alelo mutado, quer seja por produção de proteína em níveis insuficientes, quer seja por um efeito dominante negativo, em que o alelo mutado bloqueia a atividade da proteína normal. O defeito na expressão de um alelo contribui para a formação de tumor por conferir vantagem proliferativa à célula (por

mutação nos genes protetores) ou por causar instabilidade genética (por mutação nos genes de manutenção). A haploinsuficiência não resulta diretamente em um determinado fenótipo neoplásico, necessitando de outros eventos promotores de tumor, como mutação oncogênica, alteração de outro gene supressor tumoral ou alterações epigenéticas.

Fatores ambientais

Ao nível celular, o câncer parece ser intrinsecamente genético. Os tumores celulares surgem quando determinadas mutações ocorrem em proto-oncogenes, genes protetores ou de manutenção. Todavia a frequência e as consequências destas mutações podem ser alteradas por um grande número de fatores ambientais tais como: tipo de alimentação, condições de trabalho, medicamentos, hormônios, radiação, vírus, bactérias, agentes químicos, poluição do ar e da água.

Dois argumentos apoiam a ideia de que exposição a agentes ambientais pode alterar significativamente o risco individual de câncer.

O primeiro é que inúmeros agentes ambientais com propriedades carcinogênicas já foram identificados. Por exemplo, já se mostrou que poeira de urânio causa câncer de pulmão nos mineiros, exposição prolongada ao sol sem proteção causa câncer de pele, entre outros. Um fator ambiental com associação a aumento no risco de câncer bem estabelecida e que merece atenção especial é o tabagismo, de acordo com dados da literatura científica, o tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão, sendo responsável por, aproximadamente, sete milhões de mortes anuais no mundo (American Cancer Society, 2015; Canadian Cancer Statistics, 2015).

O segundo argumento é fundamentado em comparações epidemiológicas entre populações geneticamente semelhantes, mas com estilos de vidas diferentes. Por exemplo, o câncer gástrico é quase três vezes mais comum entre os japoneses que moram no Japão do que entre os japoneses que vivem no Havaí ou em Los Angeles (EUA). Portanto, o risco de desenvolver câncer é uma composição de ambos fatores genéticos e ambientais, com interação entre estes dois componentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

JORDE, B. L.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M.J & WHITE, R. L., 2004. **Genética Médica**. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro.

NUSSBAUM, R.L., McINNES, R.R. & WILLARD, H.F., 2008. Thompson & Thompson - **Genética Médica**. Elsevier Editora Ltda. - Tradução da 7ª edição. Rio de Janeiro

Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – **Estimativa 2018 – Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf> . Acesso em 30/11/2018.