

<i>Patologia</i>	Síndrome de cancro da mama e/ou ovário hereditário (ORPHA:145)
<i>Descrição clínica</i>	<p>Epidemiologia: A prevalência de qualquer variante patogénica germinativa relacionada com a síndrome de cancro da mama e/ou ovário hereditário (HBOC) foi estimada em cerca de 1:70 mulheres na população em geral.</p> <p>Descrição clínica: A HBOC não está associado a características fenotípicas específicas. Os indivíduos com cancro da mama podem apresentar qualquer subtipo histológico, sendo o mais comum o adenocarcinoma ductal. O início precoce do cancro, o cancro da mama bilateral, a ocorrência familiar de cancro ao longo de várias gerações, o cancro da mama masculino, os tumores múltiplos no mesmo indivíduo, a multifocalidade e o cancro triplo negativo são características sugestivas de HBOC.</p> <p>Etiologia: Os genes associados ao HBOC são classificados como 1) genes de alto risco, aumentando o risco de cancro da mama e/ou da trompa-ovário em, pelo menos, quatro vezes, e 2) genes de risco moderado, aumentando o risco em duas a quatro vezes. No entanto, existe uma sobreposição considerável entre estes dois grupos. As variantes em heterozigotia nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> são provavelmente responsáveis pela maioria dos casos de HBOC. Outros genes ligados ao cancro hereditário da mama ou do ovário são o <i>PALB2</i>, <i>ATM</i>, <i>CHEK2</i>, <i>BARD1</i> (apenas mama), <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> (mama e ovário) e <i>BRIP1</i> (apenas ovário). <i>TP53</i>, <i>PTEN</i>, <i>CDH1</i> e <i>STK11</i> estão associados a um aumento da suscetibilidade ao cancro da mama e também a outras síndromes específicas. A gravidade da doença e a idade de início podem apresentar variabilidade dentro da mesma família e entre famílias que albergam a mesma variante patogénica, sugerindo o envolvimento de outros fatores genéticos e não genéticos. Estas variantes patogénicas podem também aumentar a suscetibilidade a outros tipos de cancro, como o cancro da próstata e o cancro do pâncreas.</p> <p>Métodos de diagnóstico: O diagnóstico baseia-se em características clínicas sugestivas associadas a história familiar significativa. Os testes genéticos a oferecer são painéis multigénicos de genes associados a HBOC clinicamente validados, que incluam a análise de variantes pontuais e de grandes rearranjos são necessário. Se uma variante patogénica for identificada através de testes tumorais, podem ser considerados testes na linha germinativa para confirmar o diagnóstico.</p> <p>Diagnóstico diferencial: O diagnóstico diferencial inclui o cancro da mama familiar não associado a suscetibilidade genética conhecida.</p> <p>Diagnóstico pré-natal: Uma vez identificada a variante patogénica nos genes relacionados com a HBOC na família, é possível oferecer diagnóstico genético pré-implantação para variantes associadas a alto risco de cancro altamente penetrante.</p> <p>Aconselhamento genético: Os genes relacionados com a HBOC são herdados de forma autossómica dominante. A grande maioria dos probandos herdou-o de um dos progenitores, sendo <i>de novo</i> em muito poucos casos. Os descendentes dos indivíduos afetados têm 50% de probabilidades de herdar a variante patogénica, mas a penetrância da doença é atualmente desconhecida. Os testes genéticos moleculares devem ser oferecidos a ambos os pais e a outros familiares em risco, que devem ser aconselhados sobre o risco de cancro, o risco de transmissão e recomendações para o rastreio do cancro e cirurgia profilática. O aconselhamento deve também</p>

	<p>mencionar possíveis condições autossómicas recessivas raras, como a anemia de Fanconi, quando são herdadas variantes bialélicas em alguns genes (i.e., <i>BRCA2</i>, <i>BRCA1</i>, <i>PALB2</i>) e se a história familiar do parceiro também for sugestiva de HBOC. O teste de indivíduos assintomáticos com menos de 18 anos de idade não é recomendado e deve ser adiado até atingirem a idade adulta e poderem tomar decisões independentes.</p> <p>Vigilância e tratamento: As estratégias de vigilância em portadores saudáveis incluem a vigilância anual e as opções cirúrgicas de redução de risco. Para os doentes com cancro associado ao <i>BRCA1/2</i>, existem abordagens personalizadas baseadas em agentes lesivos do ADN ou terapias dirigidas, como os inibidores da poli-ADP-ribose polimerase (PARP). Podem ser consideradas medidas preventivas secundárias, como a mastectomia contralateral que reduz o risco ou a salpingooforectomia bilateral profilática.</p> <p>Prognóstico: Os cancros da mama e/ou ovário em portadores de uma variante patogénica <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> podem ter uma quimiossensibilidade aumentada, o que pode estar ligado a uma ligeira vantagem de sobrevivência nos primeiros anos após o diagnóstico, em comparação com outros doentes.</p>
<p><i>Para saber mais</i></p>	<p>https://www.orpha.net/en/disease/detail/145</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/</p> <p>https://www.genturis.eu/l=por/Grupos-tematicos-de-doencas/Cancro-hereditario-de-mama-e-do-ovario/Cancro-hereditario-de-mama-e-do-ovario-HBOC.html</p> <p>https://www.cancro-online.pt/site/cancro-da-mama/cancro-hereditario-mutacao-brca/</p> <p>https://evitacancro.org/</p>