

PERFIL
CÂNCER
DE MAMA

PROXENETICA
HERMES PARDINI
Medicina Diagnóstica e Preventiva



Índice

Painel Câncer de Mama	4	BRCA1-185delAG (rs80357713)	10
Mutação no gene BRCA1 (BROVFCA1, OMIM 114480)	6	BRCA1-5382insC (rs80357906)	10
BRCA1 Sequenciamento de Mutação Familiar	7	BRCA2-6174delT (rs80359550)	11
Mutação no gene BRCA2 (BROVFCA2, OMIM 612555)	8	PreventCode	12
BRCA2 Sequenciamento de Mutação Familiar	9	Marcador Tumoral CA 15-3	15
BRCA TRITESTE (Indicado para judeus de ascendência Ashquenazi)	10	Marcador Tumoral CA 27.29	16
BRCA1 e BRCA2 (BROVFCA1, OMIM 114480 e BROVCA2, OMIM 612555)	10	Marcador Tumoral CEA	16
		Estudo molecular do polimorfismo *4 DE CYP2D6	17
		Fish - pesquisa de amplificação de her-2	17



PAINEL CANCER DE MAMA

Next Generation Sequence (NGS)

4

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comuns, associado a mais de 1.300.000 casos e 450.000 óbitos anuais no mundo. Estes valores representam aproximadamente de 21-23% de todos os casos registrados de câncer¹. De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2012 foram esperados 52.680 novos casos de câncer de mama no Brasil, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres.

De acordo com a literatura científica internacional existem diversos fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama: fatores associados ao histórico reprodutivo, hormonal e menstrual das mulheres, idade, nível de atividade física, consumo de álcool, exposição à radiação ionizante, histórico familiar da doença, alta densidade do tecido mamário, presença de doença benigna da mama, dentre outros.

Apesar de aproximadamente 10% - 30% de todos os casos de câncer de mama ser atribuídos a fatores hereditários, somente de 5%-10% dos casos são correlacionados com um fator hereditário de alta de

penetrância, enquanto que somente uma pequena fração destes casos (4%-5%) é explicada por mutações em genes de alta penetrância transmitidas de forma autossômica dominante².

Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco para o câncer de mama hereditário. As prevalências estimadas para portadores de mutações em BRCA1/2 são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário. Avanços tecnológicos recentes na área de sequenciamento paralelo em larga escala identificaram que os restantes 50% dos casos de câncer de mama se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância³. Vários destes genes já foram previamente identificados e associados a outras neoplasias. (Tabela 1).

TABELA1: GENES DE SUSCETIBILIDADE PARA O CÂNCER DE MAMA

SÍNDROME	GENE OU LOCUS	NEOPLASIA
Genes com mutações de alta penetrância		
Síndrome Hereditária de Câncer de Mama / Ovário	BRCA1 (17q12-21)	Mama feminino, câncer de ovário
	BRCA2 (13q12)	Mama feminino, masculino, ovário, próstata e pancreático
Síndrome de Li Fraumeni	TP53 (17p13.1)	Mama, sarcomas, leucemias, tumores cerebrais, carcinoma, adrenocortical e pulmão
Síndrome de Cowden	PTEN (10q23.3)	Mama, tireóide, endometrial, hamatomas benignos e macroencefalias
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11 (19p13.3)	Mama, ovário, cervical, uterino, testicular e colon
Câncer Gástrico Hereditário	CDH1 (16q22.1)	Gástrico hereditário difuso, mama lobular e colorretal
Genes com mutações de penetrância moderada		
Síndromes relacionadas ao ATM	ATM (11q22.3)	Mama e ovário
Síndromes relacionadas ao CHEK2	CHEK2 (22q12.1)	Mama, colorretal, ovário e bexiga
Síndromes relacionadas ao PALB2	PALB2 (16p.12.1)	Mama, pancreático, ovário, mama masculino
Risco Moderado Câncer de Mama e Ovário	BARD1 (2q34-q35), BRIP1 (17q22-q24), MRE11A (11q21), NBN (8q21), RAD50 (5q31), RAD51C (17q25.1), RAD51D (17q11), XRCC2 (7q36.1)	Mama e ovário

5

Com embasamento nos dados mais recentes publicados na literatura científica internacional, o Laboratório Progenética desenvolveu 2 painéis, utilizando a técnica de sequenciamento de DNA de nova geração (Next Generation Sequencing), para o completo rastreamento das principais mutações associadas ao câncer de mama.

Painel NGS Câncer de Mama 1

Genes: BRCA1 e BRCA2

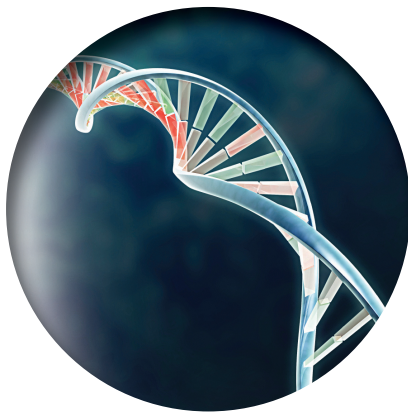
Painel NGS Câncer de Mama 2

Genes: ATM (11q22.3), BARD1 (2q34-q35), BRIP1 (17q22-q24), CHEK2 (22q12.1), CDH1 (16q22.1), MRE11A (11q21), NBN (8q21), PTEN (10q23.3), PALB2 (16p12.1), RAD50 (5q31), RAD51C (17q25.1), RAD51D (17q11), STK11 (19p13.3), TP53 (17p13.1) e XRCC2 (7q36.1).

Referências Bibliográficas

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412. Epub 2012 Sep 23.
2. Ellis MJ, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012 Jun 10;486(7403):353-60.

3. Banerji S, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature*. 2012 Jun 20;486(7403):405-9. doi: 10.1038/nature11154.



BRCA1

Mutação no gene BRCA1 (BROVFCA1, OMIM 114480) Sequenciamento e MLPA

MÉTODO

6

Amplificação do DNA genômico pela técnica de PCR, seguido de sequenciamento bidirecional de toda a região codificante do gene BRCA1 (24 exons) e da região intron-exon.

Análise de inserções, deleções e duplicações por MLPA (Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification).

A técnica MLPA permite uma análise quantitativa da variação no número de cópias de uma sequência específica do DNA genômico.

CONDIÇÃO

Sangue total (EDTA)

Interpretação de resultados:

Para cada gene, descrição molecular da(s) mutação(s); deleções ou inserções e determinação do status genético após exclusão de polimorfismos e pesquisa em banco de dados específicos.

Resultados negativos para alterações genéticas (mutações) no gene BRCA1 e BRCA2 não excluem o risco de predisposição genética para o câncer de mama e de ovário.

Advertência importante:

A interpretação dos resultados obtidos é de responsabilidade médica e deve ser avaliado em conjunto com os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais do paciente.

Aplicações principais:

- Avaliação de risco para câncer de mama e ovário hereditário.
- Indivíduos com uma história pessoal ou familiar de câncer de mama antes dos 50 anos ou câncer de ovário em qualquer idade.
- Indivíduos com dois ou mais diagnósticos primários de câncer de mama e/ou ovário.
- Indivíduos descendentes de Judeus Ashkenazi, que não são portadores das mutações mais frequentes (ver BRCA triteste) com história pessoal ou familiar de câncer de mama antes dos 50 anos ou de ovário em qualquer idade.
- Câncer de mama em homens.

BRCA1 Sequenciamento de Mutação Familiar

- A investigação molecular está dirigida a uma mutação no gene BRCA1 previamente detectada na família, para determinação do status genético dos familiares em risco:
- Resultados negativos para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 não excluem o risco de predisposição genética para o câncer de mama e de ovário.

wt/wt: Homozigoto normal, mutação específica no gene BRCA1 não detectada.

wt/mut: Portador (heterozigoto), uma cópia do gene possui a mutação específica e a outra é normal.

mut/mut: Homozigoto, as duas cópias do gene possuem a mutação.

- O método de sequenciamento possui 100% de sensibilidade para detecção de mutações específicas.

MÉTODO

Amplificação do DNA genômico pela técnica de PCR, seguido de sequenciamento bidirecional de região específica do gene BRCA1.

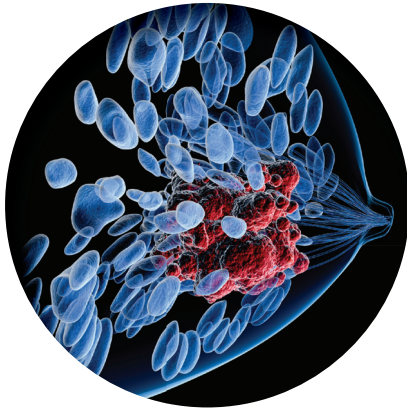
CONDIÇÃO

Sangue total (EDTA)

7

Referências Bibliográficas

1. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, Seal S, Hamoudi R, van Rensburg EJ, Dunning AM, Love R, Evans G, Easton D, Clayton D, Stratton MR, Ponder BA. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet.* 1995 Dec;11(4):428-33.
2. Esteves VF, Thuler LC, Amêndola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, Vieira RJ; Brazilian Network of Breast and Ovarian Familial Cancer Aggregation. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009 May;42(5):453-7.
3. Capalbo C, Ricevuto E, Vestri A, Ristori E, Sidoni T, Buffone O, Adamo B, Cortesi E, Marchetti P, Scambia G, Tomao S, Rinaldi C, Zani M, Ferraro S, Frati L, Screpanti I, Gulino A, Giannini G. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann Oncol.* 2006 Jun 17.
4. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):174-91.



BRCA2

Mutação no gene BRCA2 (BROVFCA2, OMIM 612555) Sequenciamento e MLPA

MÉTODO

Amplificação do DNA genômico pela técnica de PCR, seguido de sequenciamento bidirecional de toda a região codificante do gene BRCA2 (27 exons) e da região intron-exon. Análise de inserções, deleções e duplicações por MLPA (Multiplex Ligation-dependant Probe Amplification). A técnica MLPA permite uma análise quantitativa da variação no número de cópias de uma sequência específica do DNA genômico.

CONDIÇÃO

Sangue total (EDTA)

Interpretação de resultados:

Para cada gene, descrição molecular da(s) mutação(s); deleções ou inserções e determinação do status genético após exclusão de polimorfismos e pesquisa em banco de dados específicos.

Resultados negativos para alterações genéticas (mutações) no gene BRCA1 e BRCA2 não excluem o risco de predisposição genética para o câncer de mama e de ovário.

Advertência importante:

A interpretação dos resultados obtidos é de responsabilidade médica e deve ser avaliado em conjunto com os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais do paciente.

Aplicações principais:

- Avaliação de risco para câncer de mama e ovário hereditário.
- Indivíduos com uma história pessoal ou familiar de câncer de mama antes dos 50 anos ou câncer de ovário em qualquer idade.
- Indivíduos com dois ou mais diagnósticos primários de câncer de mama e/ou ovário.
- Indivíduos descendentes de Judeus Ashkenazi, que não são portadores das mutações mais frequentes (ver BRCA triteste) com história pessoal ou familiar de câncer de mama antes dos 50 anos ou de ovário em qualquer idade.
- Câncer de mama em homens.

BRCA2 Sequenciamento de Mutação Familiar

- A investigação molecular está dirigida a uma mutação no gene BRCA2 previamente detectada na família, para determinação do status genético dos familiares em risco:
- Resultados negativos para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 não excluem o risco de predisposição genética para o câncer de mama e de ovário.

wt/wt: Homozigoto normal, mutação específica no gene BRCA2 não detectada.

wt/mut: Portador (heterozigoto), uma cópia do gene possui a mutação específica e a outra é normal.

mut/mut: Homozigoto, as duas cópias do gene possuem a mutação.

- O método de sequenciamento possui 100% de sensibilidade para detecção de mutações específicas.

Método

Amplificação do DNA genômico pela técnica de PCR, seguido de sequenciamento bidirecional de região específica do gene BRCA2.

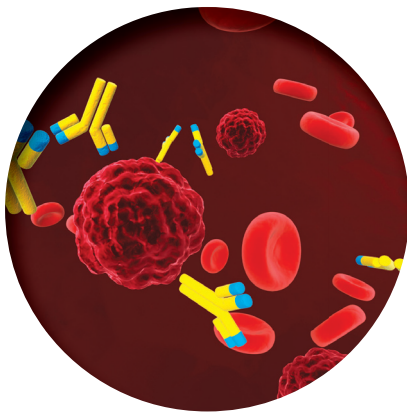
Condição

Sangue Total (EDTA)

9

Referências Bibliográficas

1. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, Seal S, Hamoudi R, van Rensburg EJ, Dunning AM, Love R, Evans G, Easton D, Clayton D, Stratton MR, Ponder BA. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet.* 1995 Dec;11(4):428-33.
2. Esteves VF, Thuler LC, Amêndola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, Vieira RJ; Brazilian Network of Breast and Ovarian Familial Cancer Aggregation. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009 May;42(5):453-7.
3. Capalbo C, Ricevuto E, Vestri A, Ristori E, Sidoni T, Buffone O, Adamo B, Cortesi E, Marchetti P, Scambia G, Tomao S, Rinaldi C, Zani M, Ferraro S, Frati L, Screpanti I, Gulino A, Giannini G. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann Oncol.* 2006 Jun 17.
4. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):174-91.



BRCA TRITESTE

Indicado para judeus
de ascendência
Ashquenazi

BRCA1 e BRCA2 (BROVFCA1, OMIM 114480 e BROVCA2, OMIM 612555)

MÉTODO

Amplificação do DNA genômico pela técnica de PCR, seguido de sequenciamento bidirecional dos exons 2 e 20 (BRCA1) e de região parcial do exon 11 (BRCA2).

CONDIÇÃO

Sangue total (EDTA)

10

BRCA1-185delAG (rs80357713)

Mutação com efeito dominante que consiste numa deleção dos nt. AG no exon 2, posição 185 do gene BRCA1. Indivíduos com genótipos (wt/mut) ou (mut/mut) possuem um risco elevado de desenvolver câncer de mama.

BRCA1-5382insC (rs80357906)

Mutação com efeito dominante que consiste numa inserção do nt. C no exon 20, posição 5382 do gene BRCA1. Indivíduos com os genótipos (wt/mut) ou (mut/mut) possuem um risco elevado de desenvolver câncer de mama.

Interpretação de resultados:

Determinação do status genético como:

wt/wt: Homozigoto; Ausência de alteração genética.

wt/mut: Heterozigoto; Presença de alteração genética.

mut/mut: Homozigoto; Presença de alteração genética.

Relevância Clínica:

- Permite diagnosticar se uma mulher é portadora das mutações 185delAG, 5382insC no gene BRCA1 e 6174delT no gene BRCA2.

Advertência importante:

A interpretação dos resultados obtidos é de responsabilidade médica e deve ser avaliada em conjunto com os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais do paciente.

BRCA2-6174delT (rs80359550)

Mutação com efeito dominante que consiste numa deleção do nt. T no exon 11, posição 6174 do gene BRCA2. Indivíduos com genótipos (wt/mut) ou (mut/mut) possuem um risco elevado de desenvolver câncer de mama.

- As mutações analisadas neste exame são as mais frequentemente encontradas em pessoas judias de ascendência Ashkenazi.

- Resultados negativos para as mutações analisadas não excluem a possibilidade de a paciente possuir outras mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 ou desenvolver câncer de mama devido a outros fatores.

- A realização do teste preditivo em crianças ou jovens assintomáticos em risco para doença de início tardio dos sintomas não é recomendado sem acompanhamento médico e psicológico.

Aplicações principais: Avaliação de risco para câncer de mama e ovário para pessoas de ascendência judaica.

11

Referências Bibliográficas

1. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, Russell PA, Harrington PA, Chiano M, Seal S, Hamoudi R, van Rensburg EJ, Dunning AM, Love R, Evans G, Easton D, Clayton D, Stratton MR, Ponder BA. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet.* 1995 Dec;11(4):428-33.
2. Esteves VF, Thuler LC, Amêndola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, Vieira RJ; Brazilian Network of Breast and Ovarian Familial Cancer Aggregation. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2009 May;42(5):453-7.

3. Capalbo C, Ricevuto E, Vestri A, Ristori E, Sidoni T, Buffone O, Adamo B, Cortesi E, Marchetti P, Scambia G, Tomao S, Rinaldi C, Zani M, Ferraro S, Frati L, Screpanti I, Gulino A, Giannini G. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann Oncol.* 2006 Jun 17.
4. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):174-91.
5. Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM, Pietanza MC, Vijai J, Saloustros E, Hansen NA, Kauff ND, Kurtz RC, Kelsen DP, Offit K, Robson ME. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer.* 2011 May 19.



PREVENTCODE MAMA

12

Os fatores de risco para o câncer de mama compreendem fatores internos - de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal - e fatores externos - fatores ambientais, capazes de causar danos ao genoma, sejam eles relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma.

O histórico familiar da doença é sem dúvida um risco bem estabelecido. Entre 5 e 10% de todos os casos de câncer de mama está relacionado à herança de mutações genéticas, tendo como característica aparecimento da doença em idade precoce.

Muitas regiões genômicas são conhecidas por contribuir para este risco familiar, incluindo genes com mutações de alta penetrância (nomeadamente

BRCA1 e BRCA2) e alelos em risco moderado tais como ATM, CHEK2 e PALB2. As prevalências estimadas para portadores de mutações em BRCA1/2 são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário (*Tabela 1*). Mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por, aproximadamente, 50% do total do risco familiar observado². Os restantes 50% se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de moderada penetrância como, por exemplo: PTEN, ATM, PALB2 (cerca de 1%) e alterações em genes descritas em Estudos Associação Genômica Ampla (GWAS- Genome Wide Association Studies).

TABELA 1: CAUSAS DE SUSCETIBILIDADE AO CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

GENE	CONTRIBUIÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO
BRCA1	30 %
BRCA2	20%
TP53, PTEN, CDH1, PALB, outros	<1%
Genes Desconhecidos	~50%

No total, estes marcadores genéticos explicam cerca de 50% do risco de câncer de mama familiar. Uma metanálise dos estudos de GWAS, sugerem que uma fração substancial da agregação residual pode ser explicada por outras variantes comuns ainda não identificadas₃.

Os estudos GWAS comparam as frequências alélicas de diversos marcadores polimórficos (SNPs) simultaneamente em indivíduos não relacionados que possuam um determinado sintoma ou patologia, em nosso caso com câncer de mama, em comparação com um grupo controle de indivíduos saudáveis com o objetivo de identificar SNPs associados com doenças complexas₃.

Recentemente, cientistas que participam do Collaborative Oncological Gene-environment Study – COGS, publicaram uma série de trabalhos (Nature Genetics, Volume 45, 2013) onde comparam através de Estudos de Associação Ampla do Genoma (GWAS) frequências alélicas de SNPs (polimorfismos de único nucleotídeo) em 45,290 casos de câncer de mama e 41,880 controles de indivíduos com ascendência europeia₄. Nestes trabalhos identificaram um grupo de 41 SNPs (Tabela 2) associados com o risco de câncer de mama com uma significância $P < 5 \times 10^{-8}$.

A partir destes estudos, o Laboratório Progenetica desenvolveu o PreventCode Mama. Este é um teste genético que avalia o risco inerente de desenvolver câncer de mama na população analisando o risco relativo dos 41 SNPs genes de baixa penetrância descritos na Tabela 2.

O teste vai avaliar se a mulher possui risco moderado, alto risco ou risco muito elevado de desenvolver câncer de mama em algum momento de sua vida, em comparação com a população em geral independente dos outros genes associados com o câncer mama hereditário. A partir dessa informação, o médico e sua paciente podem utilizar esta informação personalizada para tomar medidas adicionais para controlar e proteger a sua saúde.

MATERIAL

Swab Bucal

MÉTODO

PCR e Sequenciamento

REFERÊNCIA

Detecção do Alelo Risco e Análise do risco relativo global a partir do cálculo risco de cada alelo.

Referências Bibliográficas

1: Njiaju UO, Olopade OI. Genetic determinants of breast cancer risk: a review of current literature and issues pertaining to clinical application. *Breast J.* 2012 Sep;18(5): 436-42.

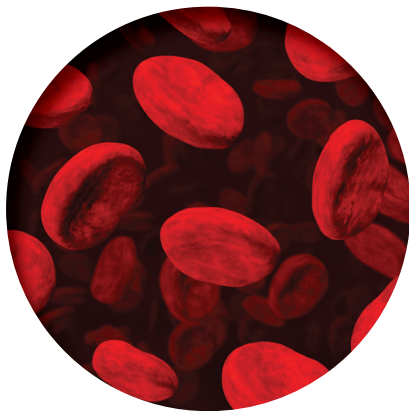
2: Shannon KM, Chittenden A. Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J.* 2012 Jul-Aug; 18(4):310-19

3: Fischer C, et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet.* 2013 Apr 6.

4. Michailidou K, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):353-61.

TABELA 2: LISTA DOS 41 SNP UTILIZADOS NO ESTUDO DO COGS (MICHAILIDOU ET AL, NATURE GENETICS, VOLUME 45:353-361, 2013)₄

Genes	Nomenclatura do SNP	Localização no Cromossomo	Alelos	Frequência Alelica	Razão de Possibilidades "Odd Ratio"
PEX14	rs616488	1	A/G	0.33	0.94 (0.90–0.98)
PTPN22-BCL2L15-AP4B1-DCLRE1B-HIPK1	rs11552449	1	C/T	0.17	1.08 (1.02–1.14)
Intronico	rs4849887	2	C/T	0.098	0.90 (0.84–0.96)
METAP1D-DLX1-DLX2	rs2016394	2	G/A	0.48	0.95 (0.92–0.99)
CDCA7	rs1550623	2	A/G	0.16	0.91 (0.86–0.96)
DIRC3	rs16857609	2	C/T	0.26	1.09 (1.05–1.14)
ITPR1-EGOT	rs6762644	3	A/G	0.40	1.06 (1.02–1.11)
TGFBR2	rs12493607	3	G/C	0.35	1.04 (1.00–1.09)
TET2	rs9790517	4	C/T	0.23	1.09 (1.04–1.14)
ADAM29	rs6828523	4	C/A	0.13	0.89 (0.83–0.94)
RAB3C	rs10472076	5	T/C	0.38	1.06 (1.02–1.11)
PDE4D	rs1353747	5	T/G	0.095	0.90 (0.84–0.96)
EBF1	rs1432679	5	T/C	0.43	1.06 (1.02–1.10)
FOXQ1	rs11242675	6	T/C	0.39	0.97 (0.93–1.01)
RANBP9	rs204247	6	A/G	0.43	1.06 (1.02–1.10)
ARHGEF5-NOBOX	rs720475	7	G/A	0.25	0.93 (0.89–0.98)
Intronico	rs9693444	8	C/A	0.32	1.07 (1.03–1.12)
Intronico	rs6472903	8	T/G	0.18	0.88 (0.84–0.93)
HNF4G	rs2943559	8	A/G	0.07	1.17 (1.09–1.26)
MIR1208	rs11780156	8	C/T	0.16	1.13 (1.07–1.19)
Intronico	rs10759243	9	C/A	0.39	1.07 (1.02–1.12)
MLLT10-DNAJC1	rs7072776	10	G/A	0.29	1.11 (1.07–1.16)
DNAJC1	rs11814448	10	A/C	0.020	1.35 (1.17–1.56)
TCF7L2	rs7904519	10	A/G	0.46	1.06 (1.02–1.10)
Intronico	rs11199914	10	C/T	0.32	0.94 (0.89–0.98)
DKFZp761E198-OVOL1-SNX32-CFL1-MUS81	rs3903072	11	G/T	0.47	0.92 (0.89–0.96)
Intronico	rs11820646	11	C/T	0.41	0.93 (0.90–0.97)
Intronico	rs12422552	12	G/C	0.26	1.11 (1.05–1.16)
NTN4	rs17356907	12	A/G	0.30	0.89 (0.85–0.93)
BRCA2-N4BP2L1-N4BP2L2	rs11571833	13	A/T	0.008	1.39 (1.13–1.71)
PAX9-SLC25A21	rs2236007	14	G/A	0.21	0.88 (0.83–0.93)
RAD51L1	rs2588809	14	C/T	0.16	1.07 (1.01–1.13)
CCDC88C	rs941764	14	A/G	0.34	1.05 (1.00–1.09)
MIR1972-2-FTO	rs17817449	16	T/G	0.40	0.95 (0.91–0.99)
CDYL2	rs13329835	16	A/G	0.22	1.14 (1.09–1.19)
Intronico	rs527616	18	G/C	0.38	0.91 (0.87–0.95)
CHST9	rs1436904	18	T/G	0.4	0.93 (0.9–0.97)
SSBP4-ISYNA1-ELL	rs4808801	19	A/G	0.35	0.94 (0.90–0.98)
C19orf61-KCNN4-LYPD5-ZNF283	rs3760982	19	G/A	0.46	1.06 (1.02–1.10)
EMID1-RHBDD3-EWSR1	rs132390	22	T/C	0.036	1.36 (1.19–1.54)
MKL1	rs6001930	22	T/C	0.11	1.17 (1.11–1.25)



MARCADORES TUMORAIS

CA 15-3

CA 15-3 é um marcador tumoral utilizado para o câncer de mama, embora também seja encontrado em outras malignidades. O ensaio permite a detecção da glicoproteína codificada pelo gene MUC-1, produzida pelas células epiteliais glandulares. Embora a expressão dessa proteína possa estar elevada em pacientes com neoplasias de mama, o teste não deve ser utilizado para o diagnóstico ou rastreamento, já que sua sensibilidade em estágios precoces é insuficiente para essas finalidades. Somente 23% das pacientes com câncer primário apresentam níveis elevados do marcador. Valores aumentados são encontrados com menor frequência em doenças hepáticas e mamárias benignas, e em cerca de 5% da população geral. Os níveis circulantes de CA 15-3 podem ser utilizados juntamente com exames de imagem e dados clínicos no monitoramento do tratamento de pacientes com neoplasia de mama metastática. Cerca de 66% das pacientes com regressão da doença induzida

por quimioterapia apresentam redução dos níveis de CA 15-3 e 80% daquelas com doença progressiva apresentam aumento nos níveis desse marcador. No entanto, deve-se ressaltar que elevações espúrias podem ocorrer nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. Alguns estudos demonstraram que CA 15-3 pode ser útil também na avaliação do prognóstico.

15

CA 27.29

CA 27.29 é um marcador tumoral usado no acompanhamento de pacientes com câncer de mama. O ensaio permite a detecção da glicoproteína codificada pelo gene MUC-1, produzida pelas células epiteliais glandulares, assim como o CA 15-3, porém ligando-se a um sítio diferente da molécula. Esse teste pode ser utilizado na detecção de recorrências e na monitorização do tratamento de pacientes com neoplasia de mama metastática, juntamente com exames de imagem e dados clínicos. Deve-se ressaltar que elevações espúrias podem ocorrer nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. Alguns estudos demonstraram que CA 27.29 também pode apresentar valor prognóstico. Assim como o CA 15-3, o CA 27.29 não apresenta bom desempenho no rastreamento e diagnóstico das neoplasias de mama. A sensibilidade de apenas cerca de 30% nas lesões precoces desencora-

ja sua utilização com esses propósitos. Estudos sugerem que o CA 27.29 é mais sensível que o CA 15-3, mas menos específico. CA 27.29 também está elevado em doenças benignas da mama, fígado, rins e ovários.

CEA

16

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína oncofetal, expressa fisiologicamente na superfície de células mucosas. A superexpressão dessa proteína ocorre na presença de diversos adenocarcinomas, estando elevada em uma variedade de neoplasias, dentre elas a de mama. Sua principal utilização é como marcador de carcinoma colorretal. Nas neoplasias de mama, os níveis de CEA estão menos comumente elevados que os antígenos circulantes MUC-1 (CA 15-3 e CA 27.29). Somente 50 a 60% das pacientes com doença metastática apresentam níveis elevados. Nessas pacientes, dosagens seriadas de CEA podem fornecer informações complementares à monitorização clínica e radiológica. Deve-se ressaltar que elevações espúrias podem ocorrer nas primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. Condições

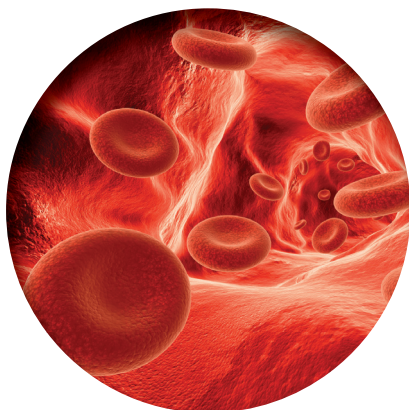
benignas como cirrose, enfisema pulmonar, doença inflamatória intestinal, úlcera péptica, entre outras, também podem elevar os níveis séricos de CEA. A baixa especificidade do teste combinada à falta de sensibilidade impede a utilização do marcador no diagnóstico precoce das neoplasias de mama.

Referências Bibliográficas

Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-5312.
Erichsen ES, Viana LG, Faria RMD, Santos SME. *Medicina Laboratorial para o Clínico*. Belo Horizonte: Coopmed, 2009.

Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed. St Louis:Saunders, 2006.

Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK. *Tumor markers – Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications*. Washington: AACC Press, 2002.



MEDICINA PERSONALIZADA

Estudo molecular do polimorfismo *4 DE CYP2D6

CYP2D6 é uma das monooxigenase que fazem parte do citocromo P450 dependente destas enzimas. Essa enzima é responsável pelo metabolismo de vários neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação seletiva de serotonina e B-bloqueadores. Em geral a maioria de tais drogas são metabolizadas extensivamente, no entanto de 5-10% dos Caucasianos e 1-4% dos indivíduos da maioria dos grupos étnicos são considerados metabolizadores com atividade enzimática reduzida e sofrem o risco de intoxicarem-se. Em contraste, 1-7% dos Caucasianos e acima de 20% da população do leste europeu (middle eastern) são metabolizadores ultrarrápidos e não atingem a concentração terapêutica

da droga no plasma sob o mesmo tratamento. A genotipagem do alelo *4 pode ser capaz de prever aproximadamente 82% dos metabolizadores com atividade enzimática reduzida em algumas populações.

17

MÉTODO

PCR do gene CYP2D6 e RFLP para identificação do polimorfismo CYP2D6*4

CONDIÇÃO

Sangue total (EDTA)

Fish - pesquisa de amplificação de her-2

O conhecimento do status do oncogene HER2/c-erbB-2 no carcinoma da mama é de grande relevância para a elegibilidade de indivíduos a serem tratados com o anticorpo monoclonal anti-HER2/trastuzumab, visto que o nível de amplificação de HER2 correlaciona-se com o benefício clínico da terapêutica com este medicamento.

MÉTODO

Hibridização fluorescente *in situ*

CONDIÇÃO

Biópsia de tumor de mama fixado em formalina e incluído em parafina

PROGENETICA
HERMES PARDINI
Medicina Diagnostica e Preventiva

PROXENETICA
HERMES PARDINI
Medicina Diagnóstica e Preventiva



Av. Presidente Vargas, 962 / 3º andar
Centro . CEP 20071-002 . Rio de Janeiro/RJ
www.progenetica.com.br . (21) 2540-5529

Av. das Nações, 2.448 - Distrito Industrial
CEP 33200-000 . Vespasiano/MG
(31) 3228.6200
atendimento@hermespardini.com.br
www.hermespardini.com.br