

# Genética do Câncer Hereditário

## *Genetics of Hereditary Cancer*

## Genética de Câncer Hereditário

Élida Livia Rafael Dantas<sup>1</sup>, Fernando Henrique de Lima Sá<sup>1</sup>, Sionara Melo de Figueiredo de Carvalho<sup>2</sup>, Anderson Pontes Arruda<sup>3</sup>,  
Evelane Marques Ribeiro<sup>3</sup>, Erlane Marques Ribeiro<sup>4</sup>

### Resumo

Atualmente, o câncer é a doença que mais causa mortes no mundo. Devido a isso, ele tem sido alvo de inúmeras pesquisas, entre as quais se descobriu sua relação com a hereditariedade. Sabe-se que o câncer decorre de alterações em oncogenes, em genes pertencentes ao grupo supressor tumoral ou em genes do grupo que repara o DNA. Muitos desses genes já foram descobertos, identificados e relacionados a certos tipos de câncer. Esses achados proporcionaram a utilização de novos métodos de diagnóstico e tratamento para diversos tipos de neoplasias. O aconselhamento genético para pacientes com suspeita de portar um gene mutante causador de algum tipo de câncer hereditário pode diminuir sua morbi-mortalidade e proporcionar uma melhoria em sua qualidade de vida. Este trabalho apresenta os principais tipos de câncer hereditário, assim como os genes responsáveis pelos respectivos cânceres e discute a melhor conduta a ser realizada para o paciente após a descoberta de um gene mutante.

**Palavras-chave:** Neoplasias; Hereditariedade; Oncogenes; Mutação; Diagnóstico; Aconselhamento Genético; Qualidade de Vida

---

<sup>1</sup>Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte.

<sup>2</sup>Especialista em Radioterapia pela Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup>Docente da disciplina de Genética da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte.

<sup>4</sup>Docente das disciplinas de Genética e Pediatria da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte; Médica Geneticista do Hospital Geral César Cals e do Hospital Infantil Albert Sabin; Titular da Sociedade Brasileira de Genética Clínica e Sociedade Brasileira de Pediatria; Mestre pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para Correspondência: Sionara Melo de Figueiredo de Carvalho. Rua Odete Matos de Alencar, 125 - Apto 102 - Condomínio Portal da Serra - Lagoa Seca - Juazeiro do Norte (CE), Brasil - CEP: 63040-250. E-mail: sionaracarvalho@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma das maiores causas de morte no mundo e é definido como uma doença genômica, surgindo como consequência de alterações cumulativas no material genético (DNA) de células normais, as quais sofrem transformações até se tornarem malignas<sup>1</sup>.

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<sup>2</sup>.

A identificação dos genes envolvidos no câncer proporciona uma melhor compreensão acerca da doença, bem como contribui para novas formas de diagnosticá-lo mais precocemente, facilitando assim o seu tratamento<sup>3</sup>.

As síndromes de câncer hereditário são afecções genéticas, nas quais neoplasias malignas tornam-se mais prevalentes em indivíduos de uma mesma família. Elas ocorrem por transmissão vertical (de uma geração para outra), por meio de um padrão de herança mendeliano bem definido, em geral do tipo autossômico dominante, ou seja, 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo. Apresentam, também, elevada taxa de penetrância: o indivíduo portador da mutação tem um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome durante toda a vida. Algumas características estão associadas ao câncer hereditário, como: idade precoce ao diagnóstico, mais de uma neoplasia em um mesmo indivíduo, vários membros de uma mesma família apresentando a mesma neoplasia ou neoplasias relacionadas e múltiplas gerações acometidas<sup>4</sup>.

Diante do aumento global da incidência de câncer e da importância do tema, o presente trabalho aborda os principais genes envolvidos em diversos tipos de câncer hereditário, assim como enfatiza a relação entre o diagnóstico precoce e um melhor prognóstico para a doença.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura não sistemática sobre câncer hereditário. Além de ser parte da investigação científica, a pesquisa bibliográfica é um importante instrumento na educação continuada do profissional de saúde.

Para a realização deste estudo, procederam-se às seguintes etapas: identificação e delimitação do assunto, na qual se formularam palavras-chave para o levantamento bibliográfico (câncer hereditário, câncer

de mama e ovário, câncer colorretal não polipose, câncer de próstata, câncer de tireoide, câncer gástrico, câncer renal) e identificaram-se os termos que expressassem o seu conteúdo; delimitação do período e idioma, pesquisando-se do ano 1990 a 2007, com utilização de dicionários médicos bilíngues (Português-Inglês); identificação das fontes disponíveis, tendo sido consultados livros clássicos, artigos de periódicos nacionais e internacionais indexados e Internet (Medline) para obtenção das informações relativas ao tema estudado. Houve captura e armazenamento dos dados e, após leitura adequada, foram selecionadas 43 referências, sendo oito descartadas por estarem incompletas, utilizando-se no final 35 referências, entre artigos de periódicos e livros.

## CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

Sabe-se que o câncer de mama (CM) é mais comum em mulheres, com uma taxa de mortalidade de 10,44 mortes por 100 mil mulheres no Brasil, no período entre 2002 e 2004. Sua maior incidência foi particularmente mais evidenciada em mulheres pós-menopausa. Existem múltiplos fatores de risco associados ao desenvolvimento do CM, tais como: sobrepeso, alcoolismo, alterações hormonais, lesões mamárias em categoria de alto risco e existência de familiares próximos afetados pela enfermidade, sendo o último um dos de maior importância<sup>5,6</sup>.

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por cânceres de mama e ovário hereditários e estão associados ao câncer de mama masculino<sup>7</sup>.

Mulheres com mutações do BRCA1, que está localizado no *locus* 17q21, 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<sup>4</sup>.

Mulheres com mutação em BRCA2, localizado em 13q12-13, possuem cerca de 85% de chance de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida<sup>4,8</sup>.

Além dos genes BRCA1 e BRCA2, vários genes de síndromes multicânceres que incluem o câncer de mama foram identificados. Como exemplo, o gene TP53 causador da síndrome de Li-Fraumeni de câncer de mama hereditário, sarcomas e outros tipos de tumores<sup>9</sup>.

Mais recentemente, uma mutação no gene PTEN foi descrita na síndrome Cowden de câncer de mama hereditário e lesões multicutâneas<sup>9</sup>.

DeVita *et al.* demonstraram mutações no gene STK11/LKB1 na síndrome de Peutz-Jegher, caracterizada pela presença de pólipos hamartomatosos, câncer de

mama, câncer gastrointestinal e câncer reprodutivo; e nos genes MLH1 e MLH2, na síndrome Muir-Torres, que cursa com tumores gastrintestinais, geniturinários e câncer de mama<sup>9</sup>.

Ruisanchez *et al.* propuseram a criação de um registro de câncer de mama hereditário, que permita o diagnóstico mais rápido e tratamentos mais efetivos e menos traumáticos para os pacientes. Eles concluíram com esse estudo que haverá uma redução na mortalidade e uma melhora na qualidade de vida da paciente ao reduzir as cirurgias radicais. Isso também permitirá a reincorporação dessas mulheres como mães e esposas no seio familiar e como trabalhadoras na sociedade. Além disso, existe a melhoria do componente econômico, representada pela redução dos custos dos tratamentos oncoespecíficos e dos altos custos hospitalares<sup>10</sup>.

A mastectomia profilática, em pacientes com tais alterações genéticas, tem sido considerada como abordagem terapêutica para reduzir os riscos de câncer de mama. Integrar essas pacientes em programas de seguimento e controle, bem como realizar programas educativos que influam no autoexame mamário e aconselhamento genético é ideal. Recomendam-se, ainda, mudanças no estilo de vida<sup>4,10</sup>.

## CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer ovariano, no Brasil, foi responsável por 2,51 mortes por 100 mil mulheres, nos anos entre 2002 e 2004<sup>6</sup>.

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 ocorrem em aproximadamente 90% dos cânceres em mulheres com histórias de câncer ovariano familiar. Um estudo com 88 pacientes judias Ashkenazi detectou diferenças estatísticas significantes entre a média de idade ao diagnóstico para mutações do BRCA1 - 54 anos - e para o BRCA2 - 62 anos. Na análise histoquímica, houve perda da expressão do Dab2 em 80% dos carcinomas ovarianos. Essa perda não foi correlacionada com a classe do tumor. Existem relatos sobre a ativação e a expressão exagerada do gene de BTAK/Aurora-A, que surgem frequentemente no estágio primário dos tumores ovarianos<sup>4,11</sup>.

A média de idade ao diagnóstico do câncer ovariano hereditário varia entre 42,7 anos e 48 anos nos diversos estudos, enquanto a média para casos esporádicos aproxima-se de 61 anos. Estudos recentes mostraram que os tumores de câncer ovariano esporádico podem expressar os genes BRCA1 ou o BRCA2<sup>4,11</sup>.

O aconselhamento para ooforectomia profilática pode reduzir as mortes por carcinoma ovariano nas famílias síndrômicas. A ooforectomia profilática em

membros assintomáticos heterozigotos de famílias portadoras de mutações para os genes BRCA1 e BRCA2 tem sido adotada em alguns centros desde a década de 1980, com indicações para cirurgia preferencialmente antes dos 35 anos de idade. A privação estrogênica após a ooforectomia, porém, está associada à maior incidência de doenças coronarianas, osteoporose e atrofia vaginal<sup>4</sup>.

O prognóstico das pacientes com diagnóstico de carcinoma ovariano é geralmente reservado. A sobrevivência média em cinco anos tem se mantido estável em aproximadamente 40%, a despeito dos avanços nos tratamentos oncológicos observados nas duas últimas décadas. Este fato tem sido atribuído à realização do diagnóstico em estágios avançados incuráveis<sup>4</sup>.

## CÂNCER DE CÓLON NÃO POLIPOSE HEREDITÁRIO

O câncer de cólon se apresenta sob a forma esporádica em cerca de 80% dos pacientes; os 20% restantes possuem componentes genéticos hereditários. A síndrome de câncer colorretal (CCR) hereditário se subdivide em polipose, que compreende a polipose adenomatosa familiar (PAF), a polipose familiar juvenil e a síndrome de Peutz-Jegher; e não polipose, representado pelo câncer colorretal hereditário não polipose (HNPCC) ou síndrome de Lynch<sup>12</sup>.

A realização de teste imuno-histoquímico demonstrou ausência de expressão das proteínas MLH1, MSH2 ou MSH6. A ocorrência de mutações em genes de células germinativas é comumente responsável pelo reparo dos erros de replicação (MSH2, MLH1, PMS2 e MSH6). As alterações dos genes APC e TP53, genes supressores de tumor inativados, também são encontradas em tumores colorretais. Entre os vários genes, as mutações que ocorrem no MLH1 (cromossomo 3p21-3) e MSH2 (2p22-p21) são responsáveis por 90% das mutações detectadas na HNPCC<sup>13,14</sup>.

O diagnóstico de HNPCC pode ser realizado de duas maneiras: clinicamente, através do preenchimento dos critérios de Amsterdam propostos pelo *International Collaborative Group on HNPCC* (ICG-HNPCC) e geneticamente<sup>13,15</sup>.

A utilização dos critérios de Amsterdam permanece ainda hoje o método mais acessível para o diagnóstico de HNPCC, uma vez que testes genéticos são pouco disponíveis e têm seu emprego restrito a centros de alta complexidade. De acordo com esses critérios, para diagnóstico, deve haver pelo menos três casos de câncer colorretal (CCR) na mesma família e devem esses preencher os seguintes requisitos: um membro acometido deve ser parente em primeiro grau, pelos menos duas gerações sucessivas devem ser acometidas,

pelo menos um dos casos de CCR deve ser diagnosticado em idade inferior a 50 anos, e a polipose adenomatosa familiar deve ser excluída. Além disso, os tumores devem ser confirmados pelo patologista<sup>13,15</sup>.

O diagnóstico genético é realizado pela identificação de mutações, por meio de sequenciamento do DNA de genes de reparo mencionados anteriormente. A tendência atual é iniciar a investigação genética das famílias suspeitas com a execução do teste de instabilidade de microssatélites (MSI) e/ou a imunohistoquímica para proteínas dos genes de reparo do DNA, por serem exames menos onerosos e mais exequíveis que o sequenciamento. Uma vez que um desses testes laboratoriais mostra-se alterado, passa a existir a indicação formal para a pesquisa de mutações por sequenciamento nos genes de reparo do DNA<sup>13,15,16</sup>.

### CÂNCER TIREOIDIANO

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é responsável por aproximadamente 5% a 8% de todas as neoplasias malignas da tireoide. O CMT pode apresentar-se sob as formas esporádica (75-80%) ou hereditária (20-25%). Os carcinomas familiares costumam ser diagnosticados em pacientes mais jovens, com média de idade em torno dos 35 anos e são frequentemente múltiplos, bilaterais e invariavelmente acompanhados por hiperplasia de células C no parênquima residual. Muitos casos fazem parte da síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas do tipo II (MEN II), cujas características são hiperplasia de células C, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e hiperplasia de células principais da paratireoide, embora também possa ocorrer o MEN tipo III, caracterizado por carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma, ganglioneuromas mucosos e anormalidades esqueléticas<sup>4,17</sup>.

Os casos de CMT hereditário estão provavelmente associados a mutações no gene PTEN e no gene supressor tumoral APC, embora essas possam ocorrer também em carcinomas esporádicos. Outro gene relacionado é o proto-oncogene RET (*rearranged during transfection*) que codifica o receptor de membrana celular para a tirosina kinase<sup>4,18</sup>.

Como há uma forte correlação genótipo-fenótipo na MEN II, a detecção de mutações no RET adquiriu grande impacto no tratamento precoce do CMT e MEN II, bem como a detecção de mutações nos genes PTEN e APC. Anteriormente, o rastreamento dos familiares em risco para CMT era realizado através de testes de estímulos seriados com pentagastrina ou cálcio. Tais testes, porém, possuíam altos índices de resultados falso-negativos, além da presença de efeitos colaterais, que tornavam-no de difícil realização<sup>4,18</sup>.

A tireoidectomia profilática tem sido preconizada para membros assintomáticos de famílias portadoras de neoplasias endócrinas múltiplas do tipo II (MEN II), devido à elevada penetrância da herança autossômica dominante e ao elevado risco acumulado de desenvolvimento do carcinoma medular, estimado em 60% a 70% em 70 anos<sup>4</sup>.

### CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é uma doença extremamente heterogênea com múltiplos *loci* contribuindo para sua susceptibilidade. A forma hereditária pode explicar a grande proporção dessa doença entre os homens jovens, ocorrendo em 10% a 20% dos casos do câncer de próstata. No Brasil, foi o responsável pela segunda maior taxa de mortalidade por neoplasia em homens no período entre 2002 e 2004, com 10,31 mortes por 100 mil homens<sup>6,19</sup>.

Os *loci* do câncer de próstata foram mapeados nos cromossomos 1q24-25, 1q42, Xq27-28, 1p36 e 20q13. Vários genes mutados estão sendo encontrados no câncer de próstata, tais como: TP53, PTEN, RB ras, CDKN2, AR (receptor de andrógenos) e CTNNB1. A mutação de ponto mais comum foi observada em TP53 e é característica de doenças em estágios avançados. Os genes MSH2 e PMS2 têm sido encontrados com mutação na linhagem celular do câncer de próstata e foi determinado a partir do estudo de famílias com câncer de próstata, com indivíduos acometidos em idade inferior a 66 anos e uma história familiar confirmada de câncer de cérebro primário<sup>19,20</sup>.

Testes genéticos preventivos serão vitais para a estratégia de prevenção desse tipo de câncer, os quais incluem: mudanças dietéticas, uso de suplementos nutricionais ou de agentes químico-preventivos para alterar a história natural de homens com alto risco de desenvolver câncer de próstata. A utilização do antígeno prostático específico (APE) muito tem contribuído para o diagnóstico precoce de câncer de próstata, proporcionando um melhor prognóstico para o paciente<sup>2,19,20</sup>. O aconselhamento genético pode ser utilizado como uma ação de saúde pública para reduzir a morbidade e mortalidade de homens com risco aumentado para câncer de próstata<sup>19</sup>.

### CÂNCER GÁSTRICO

O câncer gástrico (CG) geralmente é um problema maior em países em desenvolvimento em relação aos países desenvolvidos, e apresenta uma maior frequência em grupos de baixa renda e habitantes de zona urbana. No Brasil, no período entre 2002 e 2004, foi responsável por 4,46 mortes por 100 mil mulheres e 8,90 mortes por 100 mil homens<sup>6,21</sup>.

Muitos estudos correlacionaram o desenvolvimento do câncer gástrico com os antígenos sanguíneos ABO, e vários indicaram a correlação entre casos esporádicos do câncer gástrico e o grupo sanguíneo A. Um estudo recente, entretanto, mostrou que o grupo sanguíneo A é mais fortemente associado ao tipo histopatológico difuso de câncer gástrico. O mesmo estudo provou significativa relação entre o grupo sanguíneo O e o desenvolvimento de câncer gástrico antes dos 50 anos<sup>21</sup>.

As caderinas formam uma família de moléculas de adesão celular dependentes do cálcio, relacionadas com várias funções celulares, entre elas a manutenção das conexões intercelulares, o controle da polaridade celular e a morfogênese da célula<sup>4</sup>.

Evidenciou-se que a E-caderina, um subtipo específico de caderina presente em células epiteliais, possui relação com a gênese do adenocarcinoma gástrico do tipo difuso e que a inativação da mutação do gene da E-caderina-1 (CDH1) ocorre com frequência nesse tipo de tumor<sup>4</sup>.

Testes diagnósticos preditivos têm sido postulados em famílias com câncer gástrico e mutações da CDH1. Há relato do estudo do espécime cirúrgico de cinco pessoas de duas famílias com susceptibilidade para desenvolver câncer gástrico submetidas à gastrectomia profilática. O resultado sugeriu a realização de gastrectomia profilática, principalmente em indivíduos jovens e de famílias com alta penetrância de mutações<sup>4</sup>.

## CÂNCER RENAL

O carcinoma de células renais representa a terceira neoplasia geniturinária mais frequente, com aumento de sua incidência nos últimos 20 anos. Seu risco de ocorrência a partir dos 40 anos é de 1,34%, e o risco de morte superior a 0,5%<sup>22</sup>.

O gene FHIT (*fragile histidine triad gene*) foi postulado como um gene supressor de tumor envolvido com o câncer renal, mas há poucas evidências para o seu envolvimento em tal tipo de câncer<sup>23</sup>.

O gene TRC8 pode ser o principal gene da translocação 3;8 (descrita em uma família com características clínicas de carcinoma hereditário de células renais), com base nas seguintes características: similaridade ao gene PATCHED, responsável pela síndrome do carcinoma hereditário de células basais; preservação e expressão das sequências codificantes do FHIT nas células que contêm translocação 3;8 (em contraste ao rompimento das sequências codificantes de TRC8), demonstrando mutação em carcinoma renal esporádico. A frequência de mutações de TRC8 em tumores espontâneos é reduzida<sup>23</sup>.

Encontrou-se em estudos recentes que o TRC8 parece definir uma mutação adicional nos cânceres renal e

tiroidiano. Sua função tem forma análoga ao PATCHED ou está envolvido em outros processos a serem determinados. O conhecimento acerca do funcionamento do TRC8, portanto, ainda é desconhecido<sup>23</sup>.

Pacientes com carcinoma de células renais, quando diagnosticados precocemente, têm maior possibilidade de cura com o tratamento cirúrgico<sup>22</sup>.

Graças ao uso rotineiro de técnicas radiológicas não invasivas, como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada, houve um aumento acima de 30% no diagnóstico precoce do carcinoma de células renais<sup>22</sup>.

A cirurgia renal conservadora é uma boa alternativa para o tratamento de tumores renais malignos quando existe indicação absoluta (rim único, enfermidade bilateral) ou relativa (diabetes, hipertensão etc.)<sup>24</sup>.

Um estudo de caso mostrou que o tratamento mínimo aceito para carcinoma urotelial da pelve renal em pacientes com rim contralateral normal é a nefroureterectomia radical com cistectomia parcial<sup>25</sup>.

Quadro 1. Principais genes envolvidos no câncer hereditário

Câncer (CA) hereditário	Genes envolvidos
CA de mama	BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11/LKB1, MLH1, MLH2, HER-2/neu
CA ovariano	BRCA1, BRCA2, BTAK/Aurora-A
CA cólon não polipose	APC, TP53, MLH1 (cromossomo 3p21-3) e MSH2 (2p22-p21)
CA tireoidiano	PTEN, APC, RET
CA próstata	TP53, PTEN, RBras, CDKN2, AR, CTNNB1, MSH2, PMS2
CA gástrico	CDH1 (codificador de E-caderina), APC, MCC (CA de esôfago)
CA renal	FHIT, TRC8

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

As famílias que possuem algum membro acometido por câncer devem ser instruídas quanto à possibilidade desse ser herdado e sobre a realização de um diagnóstico precoce, motivando a menor morbi-mortalidade na família e a melhoria da qualidade de vida.

A triagem genética é um método utilizado para detecção pré-sintomática e prevenção de doenças genéticas para que se possa iniciar um tratamento precoce e evitar ou atenuar consequências mais graves da doença. Seus princípios básicos se baseiam em: características das doenças, características do teste, devendo o teste ser aceitável para a população, fácil e relativamente barato, e características do sistema de saúde, em que os recursos para o diagnóstico e tratamento do distúrbio devem ser acessíveis<sup>1</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hereditariedade exerce um papel fundamental na etiologia do câncer. Uma vez descobertos os genes responsáveis pelas diversas síndromes de câncer hereditário, podem-se traçar condutas mais apropriadas tanto do ponto de vista diagnóstico quanto terapêutico para cada paciente, o que pode ser crucial para o seu prognóstico. O aconselhamento genético é fundamental nesses casos, proporcionando medidas adequadas a fim de reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

**Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.**

## REFERÊNCIAS

- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética Médica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Rocha JCC, Silva SN. *Oncogenética*. In: Coelho FRG, Kowalski LP. *Bases da Oncologia*. 2. ed. São Paulo: TECMEDD; 2003: p. 423-32.
- Garnis C, Buys TPH, Lam WL. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. *Mol cancer* 2004; 3(9): 3-9.
- Alvarenga M, Cotta AC, Dufloth RM, Schmitt FCL. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2003 abr; 39(2): 167-77.
- Peon NR, Bañuelos MTA, Menéndez I, Ramirez I. Registro de câncer de mama hereditário. *Revista cubana de oncología* 2000; 16(1): 48-53.
- Boing AF, Vargas SAL, Boing AC. A carga das neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002-2004. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53 (4): 317-22.
- Ottini L, D'Amico C, Noviello C, Lauro S, Lalle M, Fornarini G. BRCA1 and BRCA2 mutations in central and southern Italian patients. *Breast Cancer Res* 2000; 2(4): 307-10.
- McKeon F. Killing the umpire: cooperative defects in mitotic checkpoint and BRCA2 genes on the road to transformation. *Breast Cancer Res* 1999; 1(1): 8-10.
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. *Câncer principles and practice of oncology*. 6 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- Ruisanchez N, Alvarez MT, Menendez I, Ramirez I. Alternativas preventivas em câncer de mama. *Rev Inst Nac de Cancerol (Mex)* 2000; 46(4):232-36.
- Wong AST, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:70.
- Menéndez SG, Clarens DCB. Algunos aspectos genéticos, moleculares y clínicos del cáncer colorrectal hereditario no polipoideo. *Revista cubana de investigaciones biológicas* 2004; 22(1): 43-50.
- Fullerton DA, Lopez KFE, Rahmer OA. Câncer colorrectal hereditario no poliposo: tratamiento quirúrgico y análisis de genealogías. *Rev Med Chil* 2004; 132(5):539-47.
- Valadao M, Castro LS. Câncer colo-retal hereditário. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias maio/jun 2007; 34(3): 193-200.*
- Cutait R, Cotti G, Silva RV, Garicochea B, Cruz GMG, Aoki R. Diagnóstico Clínico de HNPCC: Caracterização de Famílias "Amsterdam" Positivas. *Revista Brasileira de Coloproctologia* 2005; 25(1): 6-11.
- Cutait R, Cotti G, Garicochea B, Muraro C, Carvalho F, Leite K et al. Instabilidade de microssatélites em portadores de câncer colo-retal. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2002; 4: 225-32.
- Punales MK, Graf H, Gross JL, Maia AL. Rastreamento genético do carcinoma medular de tireóide: identificação de mutações no proto-oncogene ret. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2002; 46(6): 632-9.
- Toledo SPA, Santos MACG, Toledo RA, Lourenço Júnior DM. Impacto da análise do proto-oncogene RET na conduta clínica da neoplasia endócrina múltipla tipo 2. *Clinics [periódico na Internet]*. 2006 Fev [citado 2007 Set 01]; 61(1): 59-70. Disponível em: URL: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322006000100011&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322006000100011&lng=pt&nrm=iso). doi: 10.1590/S1807-59322006000100011
- Grangeiro JPA, Ribeiro EM. Genética do câncer de próstata. Associação cearense de doenças genéticas. [série online] 2004 [citado 2008 nov. 18]. Disponível em: URL: <http://www.genetica.org.br/modules/wfsection/article.php?articleid=16>
- Makridakis NM. Molecular epidemiology of hormone-metabolic loci in prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23(1): 24-9.
- Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A et al. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 28.
- Dall'oglio M, Srougi M, Ortiz V, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite K, et al. Carcinoma de células renais incidentais e sintomáticos: fatores patológicos e sobrevida. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(1): 27-31.
- Gemmill RM, West JD, Boldog F, Tanaka N, Robinson LJ, Smith DI et al. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(16): 9572-7.
- Russo M, Castillo O, Cardia F, Russo D. Una causa infrecuente urinoma después de cirugía conservadora en cáncer renal. *Revista Chilena de Urología* 2004; 69(2): 171-4.
- Guimarães GC, Fonseca FP, Lopes A. Recidiva Ureteral Pós-Nefrectomia Total Por Carcinoma Urotelial De Pelve Renal. Fundação Antônio Prudente. [série online] 2002 [citado 2005 maio 18]. Disponível em: URL: [www.hcanc.org.br/acta/acta01\\_4.html](http://www.hcanc.org.br/acta/acta01_4.html)

**Abstract**

Nowadays cancer is the disease that causes most deaths in the world. Therefore, it has been the target of innumerable researches which have discovered its relation with hereditarity. It is known that cancer derives from alterations in oncogenes, in genes belonging to the tumors suppressors group or in genes of the group that repairs DNA. Many of these genes have already been discovered, identified and related to certain types of cancer. These findings fostered new methods of diagnosis and treatment for many types of neoplasms. Genetic counseling for patients suspicious of carrying a mutant gene responsible for any type of hereditary cancer may reduce its morbid-mortality and offer an improved quality of life. This article presents the main types of hereditary cancers and of genes responsible for their respective cancers and discusses the best management for patients after the discovery of a mutant gene.

*Key words:* Neoplasms; Heredity; Oncogenes; Mutation; Diagnosis; Genetic Counseling; Quality of Life

**Resumen**

Actualmente, el cáncer es la enfermedad que más causa muertes en el mundo. Debido a ello ha sido objeto de innúmeras investigaciones, entre las cuales se ha descubierto su relación con la herencia. Se sabe que el cáncer resulta de modificaciones en oncogenes, en genes pertenecientes al grupo supresor tumoral o en genes del grupo de reparación del ADN. Muchos de estos genes se han descubierto, identificado y relacionado con ciertos tipos de cáncer. Estos hallazgos proporcionaron la utilización de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento en diversos tipos de neoplasias. El consejo genético para los pacientes sospechosos de portar un gen mutante causador de algún tipo de cáncer hereditario puede disminuir su morbimortalidad y proporcionar una mejora en su calidad de vida. Este trabajo presenta los principales tipos de cáncer hereditario, así como los genes responsables de los respectivos cánceres y discute la mejor conducta a seguir frente al paciente después del descubrimiento de un gen mutante.

*Palabras clave:* Neoplasias; Herencia; Oncogenes; Mutación; Diagnóstico; Consejo Genético; Calidad de Vida