SÍNDROME DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO, NGS [cód. 11132]

INFORMAÇÕES GERAIS

NOME DO EXAME

BRCA1/BRCA2, Sequenciamento

OUTROS NOMES DO EXAMES

Câncer de Mama; HBOC; Câncer de Mama e Ovário Hereditário; Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário; Câncer Hereditário de Mama e Ovário; Câncer de Ovário; BRCA; BRCA1; BRCA1/2; BRCA2; BRCAI; BRCC1; BROVCA1; FANCS; IRIS; PNCA4; PPP1R53; PSCP e RNF53; BRCC2; BROVCA2; FACD; FAD; FAD1; FANCD; FANCD1; GLM3; PNCA2 e XRCC11

DESCRIÇÃO

HBOC e mutações nos genes BRCA1 e BRCA2
A Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário (HBOC) é uma condição genética que aumenta significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, ovário e outros tipos de câncer. É mais comumente associada a mutações herdadas nos genes BRCA1 e BRCA2, embora outros fatores genéticos também possam contribuir. O HBOC segue um padrão de herança autossômica dominante, o que significa que um indivíduo só precisa herdar uma cópia do gene mutado de qualquer um dos pais para ter um risco maior de câncer.

O gene BRCA1 (BReast CAncer 1) está mapeado no cromossomo 17 e desempenha um papel crucial no reparo de quebras de fita dupla de DNA por meio de recombinação homóloga. Ele também tem um papel na regulação de pontos de verificação do ciclo celular, apoptose e transcrição. Variantes alélicas presentes no BRCA1 podem prejudicar essas funções, levando ao acúmulo de erros genéticos e a um risco maior de câncer.

O gene BRCA2 (BReast CAncer 2) está mapeado no cromossomo 13 e desempenha um papel importante no reparo de quebras de fita dupla de DNA. Ele interage com outras proteínas para estabilizar o DNA e ajudar a reparar o DNA danificado, particularmente durante o processo de recombinação homóloga. Variantes alélicas presentes no BRCA2 podem levar a defeitos semelhantes no reparo do DNA, contribuindo para a tumorigênese.

As variantes alélicas associadas a HBOC nos genes BRCA1 e BRCA2 são aquelas mapeadas nas regiões codificantes ou sítios de splicing e que alteram, reduzem ou mesmo eliminam as funções das proteínas. As variantes mais frequentes são as mutações pontuais (variantes de nucleotídeo único ou SNV) que podem ocorrer tanto nas regiões codificantes quanto nos sítios de splicing. As primeiras podem gerar mutações missense (mudança de aminoácido) e nonsense (criação de um códon de parada prematuro). As segundas podem causar erros no processo de splicing, levando à produção de proteínas anormais. Outras variantes alélicas frequentes são inserções e deleções pequenas (Indels) que se estendem por 1 a 10 nucleotídeos, geralmente. Estas variantes podem causar alterações nos quadros de leitura dos genes, produzindo uma proteína não funcional. As pesquisas destes tipos de variantes são realizadas no exame de sequenciamento de BRCA1 e BRCA2 por NGS.

Outros tipos de variantes encontradas nos genes BRCA1/2 são inserções e duplicações grandes, mutações nas regiões promotoras ou reguladoras, mutações em mosaico e mutações estruturais. Destas, apenas as inserções e duplicações grandes podem ser pesquisadas por NGS, caso seja solicitada a análise da variação do número de cópias (CNV). Esta análise, no entanto, apresenta algumas limitações e pode ser substituída pela metodologia de MLPA.

Em conjunto, todas as variantes associadas a HBOC são classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/PP) em oposição às variantes benignas ou provavelmente benignas (B/PB) que não aumentam o risco de câncer. Há ainda um quinto grupo denominado variantes de significado clínico incerto (VUS), onde estão classificadas todas as variantes para as quais ainda não há informações suficientes para associar ou descartar sua presença ao aumento do risco de câncer. No relatório emitido pela Encodexa, somente as variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou VUS são reportados. Variantes deste último grupo devem ser periodicamente reavaliadas para verificar se houve mudanças em suas classificações.

Risco de câncer em pacientes portadores de HBOC
Os principais tumores associados a HBOC são câncer de mama e ovário. As mulheres com variantes P/PP mapeadas nos genes BRCA1/2 têm um risco de 40–85% ao longo da vida de desenvolver câncer de mama enquanto na população este risco é estimado em 12%. Os homens portadores de variantes P/PP em BRCA2 também têm um risco aumentado de câncer de mama (cerca de 6% de risco ao longo da vida). Com relação ao câncer de ovário, o risco de desenvolver câncer ao longo da vida é estimado em 40-60% para as mulheres portadoras de variantes P/PP no gene BRCA1 e de 10–30% para as portadoras de variantes P/PP no gene BRCA2. Na população em geral, o risco de câncer de ovário é estimado em 1,2 a 2,0%.

Os outros tumores associados a HBOC incluem câncer de próstata (homens com variantes P/PP em BRCA2), câncer de pâncreas (indivíduos com variantes P/PP em BRCA2), melanoma e câncer de trompa de falópio (risco aumentado para variantes P/PP no gene BRCA1).

Outros genes e variantes envolvidos no HBOC
Embora BRCA1 e BRCA2 sejam os genes mais conhecidos associados ao HBOC, variantes genéticas em outros genes também podem aumentar o risco de câncer de mama e ovário. Os genes principais foram listados na DUT 110 e incluem BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51C, RAD51D, STK11, ATM, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, TP53. Considere exames que incluem o sequenciamento de todos estes genes para uma análise mais completa de HBOC.

UTILIDADE DO EXAME:

Este teste deve ser solicitado pelo médico e visa:
- Identificar variantes alélicas (SNV e pequenas duplicações / deleções) que aumentam o risco de câncer (especialmente câncer de mama e ovário)
- Realizar testes genéticos para síndromes de câncer hereditário
- Adaptar o tratamento do câncer por meio de medicina personalizada (por exemplo, inibidores de PARP)
- Triagem de membros da família para variantes alélicas familiares
- Orientar medidas preventivas e decisões para indivíduos em risco.

NECESSIDADE DE PEDIDO MÉDICO

O pedido médico deve ser enviado juntamente com a amostra.

COBERTO POR OPERADORA

Sim. A diretriz de utilização (DUT) nº110 define os grupos para os quais a cobertura deste exame é obrigatória. O sub-item desta DUT contemplado por este exame é 110.7 (CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS – GENE BRCA1/BRCA2)

O código TUSS é 40503801 - Sequenciamento de Nova Geração (NGS) - genes isolados, painéis e grandes regiões genômicas (inclui Captura, Amplificação e Sequenciamento);

NECESSIDADE DE CONSENTIMENTO

Sim.

PREPARAÇÃO DA PACIENTE

Nenhuma preparação é necessária se a amostra for sangue. Para amostra de saliva ou swab 30 minutos antes da coleta, não beber, comer, fumar, mascar chicletes, escovar os dentes ou inserir qualquer objeto na boca.

AMOSTRA

TIPO

Amostra de sangue: não necessário jejum.
Para outras amostras, contatar a Genoa/LPCM.

INSTRUÇÕES DE COLETA E ARMAZENAMENTO DA AMOSTRA

O sangue deve ser colhido em tubo a vácuo contendo EDTA (tampa violeta)

ESTABILIDADE DA AMOSTRA

Armazenar sob refrigeração (2-8ºC). Nestas condições, a amostra é estável por 5 dias.

VOLUME MÍNIMO DA AMOSTRA

Volume ideal (3ml); volume mínimo (1ml).

RETENÇÃO DA AMOSTRA

O sangue é descartado após 7 dias; o DNA extraído é descartado após 180 dias.

METODOLOGIA

DESCRIÇÃO DA METODOLOGIA

A determinação das sequências nucleotídicas das regiões codificantes e sítios de splicing (10nt) é realizada por sequenciamento de nova geração (NGS) utilizando o método “sequence by synthesis” (SBS). A montagem da biblioteca é feita por captura.

PROFUNDIDADE DE SEQUENCIAMENTO

A profundidade mínima média de sequenciamento é de 200X. Na maioria dos casos, a profundidade média é >500X

COBERTURA

A cobertura de sequenciamento é >99,8%. Na maioria dos casos, a cobertura é 100%.

INTERPRETAÇÃO CLÍNICA

RESULTADO E INTERPRETAÇÃO

O resultado é apresentado de forma simples e objetiva, a fim de facilitar sua compreensão. Contudo, a

interpretação deste resultado é um ato médico e deve ser realizada levando-se em consideração os dados clínicos e demais exames do paciente.

Os resultados possíveis e suas interpretações estão apresentados a seguir.

- DETECTADO. Foi detectada uma variante alélica em heterozigose denominada [nome da variante] no [nome do gene]. Este resultado indica que a paciente é portadora de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica. Esta classificação pode ser obtida a partir do banco de dados ClinVar ou realizada com base em critérios definidos pela ACMG
- NÃO DETECTADO. Não foram detectadas variantes alélicas patogênicas, provavelmente patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2. Este resultado indica que a paciente não é portadora de variantes classificadas atualmente como patogênicas ou provavelmente patogênicas nestes dois genes

DISPONIBILIDADE DO LAUDO (TAT)

O laudo estará disponível em até 30 dias corridos após a autorização do exame.

VALORES DE REFERÊNCIA

O valor de referência para este exame é NÃO DETECTADO.

PRECAUÇÕES

Variantes alélicas classificadas como Benignas/Possivelmente Benignas não serão reportadas, exceto sob solicitação expressa do médico assistente. A classificação e interpretação das alterações identificadas são realizadas com base no conhecimento atual e no consenso da comunidade científica no momento da elaboração do laudo. Resultados inconclusivos devem ser reavaliados periodicamente e podem ser reclassificados, de modo a incorporar as evidências científicas mais atuais. Classificações das variantes alélicas detectadas podem ser alteradas ao longo do tempo, à medida que novas informações científicas e clínicas se tornem disponíveis. Devido às limitações técnicas dos equipamentos e dos métodos de análise, podem ocorrer resultados falso-positivos ou falso-negativos.

NOTAS

Recomenda-se o aconselhamento genético antes e após o exame, com médico geneticista ou com profissional capacitado para avaliação genômica. Este laudo não deve ser copiado ou reproduzido, exceto em sua totalidade.

OBSERVAÇÕES

A Encondexa está comprometida em manter a confidencialidade das informações dos pacientes. Volume Mínimo (quantidade de espécime necessária para realizar um ensaio uma vez.

Recepção do volume mínimo torna impossível repetir o teste ou realizar testes de confirmação. Em algumas situações, um volume mínimo do espécime pode resultar em quantidade não suficiente, exigindo que um segundo espécime seja coletado).

Informe se o caso envolve “Resultados Semi-Urgentes” definidos como resultados relacionados a doenças infecciosas prontamente necessários para evitar consequências de saúde potencialmente sérias para o paciente.

Teste URGENTE: em raras circunstâncias, o teste URGENTE do laboratório de referência pode ser necessário para pacientes que precisam de tratamento imediato. Para agendar o teste URGENTE, peça ao patologista, médico ou gestor de laboratório ou Representante para ligar para a Encodexa™ e uma vez

acordado que há necessidade da categoria de teste URGENTE, serão feitos arranjos para atribuir recursos para executar o teste em uma base URGENTE quando a amostra for recebida.

A Encodexa™ usa no mínimo dois identificadores específicos do paciente para verificar se o paciente correto é correspondido com o espécime correto e o pedido correto para serviços de teste. Conforme um espécime é recebido na ENCODEXA, o nome e sobrenome do paciente, data de nascimento, número do prontuário médico e número de acesso do cliente são verificados comparando os rótulos no tubo ou recipiente do espécime com o pedido eletrônico e qualquer papelada (folha de lote ou formulário) que possa acompanhar o espécime a ser testado. Quando discrepâncias são identificadas, o Centro de Atendimento de Consultas da Encondexa telefonará para o cliente para verificar as informações discrepantes para garantir que a Encodexa™ esteja realizando o teste correto para o paciente correto. Os espécimes são considerados rotulados incorretamente quando há uma incompatibilidade entre os identificadores específicos da pessoa no espécime e as informações que acompanham o espécime. Quando identificação insuficiente ou inconsistente for enviada, a Encodexa™ recomendará que um novo espécime seja obtido.

Prazo dos exames (TAT) O extenso menu de testes do Encodexa™ reflete as necessidades de nossa própria prática de assistência médica. Estamos comprometidos em fornecer o TAT mais rápido possível para melhorar o diagnóstico e o tratamento. Consideramos os serviços laboratoriais como parte do continuum de atendimento ao paciente, em que as necessidades do paciente são primordiais. Nesse contexto, nos esforçamos para cumprir nossas obrigações de serviço. Nosso histórico de serviço e nossas métricas de qualidade documentarão nossa capacidade de entregar em todas as áreas de serviço, incluindo TAT. A Encodexa™ define TAT como o tempo de teste analítico (o tempo do qual uma amostra é recebida no local de teste até o momento do resultado) necessário e é listado para cada teste como "Relatório disponível". O TAT é monitorado continuamente por cada local de laboratório em execução dentro da Encodexa™.