

## GRUPO DE TUMORES HEREDITÁRIOS

### PRograma Nacional de Genética e CancrO (PROGO)

#### Nota Introdutória

O cancro hereditário em Portugal carece de uma organização bem definida relativamente ao diagnóstico genético, vigilância, profilaxia, referência e, sobretudo, ao circuito entre os vários níveis de Cuidados de Saúde. A **Sociedade Portuguesa de Oncologia**, reconhecendo a importância e especificidade desta área, criou, em 2019, um Grupo de Trabalho dedicado a estes tipos particulares de neoplasias - Grupo de Tumores Hereditários.

#### Organização do documento

O documento está organizado em diferentes secções ([conceitos gerais](#), [princípios gerais](#), [critérios para teste por patologia oncológica](#), [critérios de diagnóstico/para teste por síndrome hereditária](#), [genes e suas associações atualmente conhecidas](#), [Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro \(Informação genética pessoal e informação de saúde\)](#) e [sua regulamentação Decreto-Lei n.º 131/2014 de 29 de agosto](#)).

Na secção “[critérios para teste por patologia oncológica](#)”, para muitas das patologias há diferentes alíneas, nomeadamente as seguintes: doentes com critérios para estudo genético; doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referência à consulta de Oncogenética para avaliação de risco; e doentes com critérios para referência direta à consulta de Oncogenética. Não sendo necessário explicar a última, consideramos importante explicar a diferença entre as duas primeiras. A intenção do Grupo de Tumores Hereditários foi fazer a distinção entre os doentes cujo estudo deve ser solicitado sempre que possível por um médico do serviço responsável pelo diagnóstico e/ou tratamento da doença oncológica (“doentes com critérios para estudo genético”) e os doentes cujo estudo pode ser solicitado também por um médico do serviço responsável pelo diagnóstico e/ou tratamento da doença oncológica ou numa consulta específica de Oncogenética (ver ponto 2 dos [princípios gerais](#)).

#### Elementos Participantes

- **Ana Carla Luís** – Serviço de Oncologia Médica, Clínica de Risco Familiar, IPO Lisboa
- **Carla Oliveira** – Investigadora do I3S; Representante de Portugal na GENTURIS
- **Carlos Silva** – Serviço de Urologia - Centro Hospitalar Universitário de São João; Representante da Associação Portuguesa de Urologia
- **Cristiana Marques** – Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- **Elisa Soares** – Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

- **Fernando Castro** – Serviço de Cirurgia Geral, IPO Porto; Presidente da Sociedade Portuguesa de Senologia; Representante da Sociedade Portuguesa de Senologia
- **Gabriela Sousa** – Serviço de Oncologia Médica, Consulta de Risco Familiar, IPO Coimbra; Representante da Sociedade Portuguesa de Oncologia; Coordenadora do grupo
- **José Carlos Marques** – Serviço de Imagiologia, IPO Lisboa; Representante da Sociedade Portuguesa de Senologia
- **Luís Sousa** – Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **Manuel Teixeira** – Serviço de Genética, IPO Porto; Representante da Sociedade Portuguesa de Genética Humana
- **Mariana Soeiro e Sá** – Serviço de Genética, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte; Representante da Sociedade Portuguesa de Genética Humana
- **Nuno Almeida** – Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **Olga Caramelo** – Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Representante da Sociedade Portuguesa de Ginecologia
- **Paulo Azinhais** – Serviço de Urologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **Pedro Amaro** – Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- **Sandra Bento** – Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santarém; Clínica de Risco Familiar, IPO Lisboa
- **Sandra Saraiva** – Serviço de Gastrenterologia, IPO Coimbra
- **Sofia Maia** – Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Representante da Sociedade Portuguesa de Genética Humana
- **Tamara Milagre** – Representante da Associação EVITA

## Critérios para teste genético de predisposição hereditária em doentes oncológicos adultos

Com este documento pretende-se uniformizar os critérios principais que devem orientar os médicos envolvidos no tratamento oncológico para a realização do diagnóstico genético em indivíduos afetados, bem como a interligação com a consulta de Oncogenética e com a consulta da especialidade de Genética Médica. Este documento será revisto regularmente, sempre que necessário.

Serão elaborados futuramente pelo Grupo de Tumores Hereditários outros documentos, que se focarão nos outros temas, nomeadamente vigilância e profilaxia, referência e circuito.

### Conceitos gerais

1. **Consulta de Oncogenética:** refere-se a uma consulta de aconselhamento genético realizada por qualquer médico com formação em aconselhamento genético em Oncologia.
2. **Variantes causais:** variantes classificadas, à data da emissão do relatório laboratorial e de acordo com as *guidelines* internacionais específicas para o gene em causa sempre que existentes ou, na ausência delas, de acordo com as *guidelines* do *American College of Medical Genetics and Genomics*, como patogénica ou provavelmente patogénica.
  - a. **Se forem germinativas**, podem, de acordo com o modo de transmissão da doença (autossómico dominante, autossómico recessivo ou ligado ao cromossoma X) confirmar a etiologia hereditária no indivíduo afetado por cancro, têm aplicabilidade na prestação de cuidados de saúde (incluindo eventualmente tratamento dirigido e/ou profilaxia de segundas neoplasias primárias), podendo haver indicação para serem realizados testes genéticos preditivos em familiares.
  - b. **Se forem somáticas**, podem, de acordo com o tumor e tratamentos disponíveis, ser acionáveis para tratamento dirigido.
3. **Variantes de significado clínico incerto (ou de significado clínico desconhecido):** variantes classificadas, à data da emissão do relatório laboratorial e de acordo com as *guidelines* internacionais específicas para o gene em causa sempre que existentes ou, na ausência delas, de acordo com as *guidelines* do *American College of Medical Genetics and Genomics*, como de significado clínico incerto.
  - a. **Se forem germinativas**, não confirmam nem excluem uma etiologia hereditária, não têm aplicabilidade na prestação de cuidados de saúde, nomeadamente no tratamento, não havendo indicação para serem realizados estudos preditivos em familiares (podendo eventualmente realizar-se estudos de segregação para obter mais informação sobre este tipo de variantes).
  - b. **Se forem somáticas**, não são acionáveis para tratamento dirigido.

### Princípios Gerais

1. O estudo genético diagnóstico deve ser realizado num indivíduo afetado que preencha critérios específicos (história pessoal e/ou familiar) ou critérios clínicos para teste genético.

2. Testes genéticos diagnósticos ou de farmacogenómica podem ser solicitados por qualquer médico assistente (número 1 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)), nomeadamente pelos médicos dos serviços responsáveis pelo diagnóstico e/ou tratamento da doença oncológica, sobretudo justificável quando a deteção da variante germinativa causal esteja implicada numa modificação do plano terapêutico do doente. Os médicos não geneticistas devem adquirir formação específica nesta área de forma a que esteja garantido um aconselhamento genético pré-teste e pós-teste eficaz.
3. Quando familiar(es) afetado(s) cumpre(m) critérios específicos para teste genético ou critérios clínicos para uma síndrome específica, mas está/estão indisponível/indisponíveis [falecido(s) ou residente(s) noutra país, por exemplo], os familiares em 1º grau (pais, filhos ou irmãos) devem ser referenciados a uma consulta da especialidade de Genética Médica (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)).
4. Em famílias em que tenha sido identificada uma variante germinativa causal (patogénica ou provavelmente patogénica) num gene de predisposição hereditária para cancro, a um doente com doença oncológica associada à síndrome de predisposição hereditária identificada na família **deve ser solicitada, inicialmente, a pesquisa da variante germinativa já identificada na família**. Este é um estudo genético diagnóstico e, como tal, pode ser pedido por qualquer médico (número 1 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)). Pelo contrário, a pesquisa da variante germinativa identificada na família num doente com doença oncológica não associada à síndrome de predisposição hereditária identificada na família é considerado um estudo preditivo e deve, portanto, ser solicitado por médicos da especialidade de Genética Médica (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)).
5. Sempre que o estudo no doente identifique uma variante germinativa causal (variante classificada como patogénica ou provavelmente patogénica) e após a comunicação do resultado exclusivamente ao próprio ou a quem legalmente o represente ou seja indicado pelo próprio, este deve ser referenciado a uma consulta da especialidade de Genética Médica (nº 2 do artigo 30º do [Decreto-Lei nº 131/2014 de 29 de agosto](#)) para se proceder ao aconselhamento genético e o mesmo se aplica relativamente à referenciação dos familiares (nº 2 do artigo 30º do [Decreto-Lei nº 131/2014 de 29 de agosto](#)) para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (número 2 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.
6. Sempre que o estudo no doente identifique uma variante germinativa de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio. Deverá ser promovida a reavaliação regular das variantes germinativas, particularmente as de significado clínico incerto, de acordo com os protocolos definidos pela instituição através da articulação entre o médico assistente e o laboratório.
7. Relativamente às variantes somáticas de significado clínico incerto, deve ser pedida pelo médico assistente a reinterpretação da sua classificação ao laboratório responsável pelo estudo 2-3 anos depois da emissão do relatório, caso essa informação tenha implicações terapêuticas.
8. Os laboratórios onde são realizados os testes genéticos (públicos ou privados) devem, de acordo com as recomendações internacionais atuais, classificar as variantes genéticas (germinativas e somáticas) de acordo com as *guidelines* internacionais específicas para o gene em causa sempre que existentes ou, na ausência delas, de acordo com as *guidelines* do *American College of Medical Genetics and Genomics*. O laboratório não deve reportar variantes benignas ou provavelmente benignas, de acordo com as boas práticas. No relatório do laboratório deve, portanto, constar se as

- variantes (germinativas e somáticas) são, à data da emissão do relatório, classificadas em variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) ou de significado clínico incerto. Idealmente, o laboratório deverá instituir um protocolo interno para revisão regular das variantes germinativas (pelo menos das de significado clínico incerto), informar o médico que tenha solicitado o estudo genético e emitir novo relatório sempre que tenha ocorrido alteração da classificação da variante (para variante patogénica, provavelmente patogénica, provavelmente benigna ou benigna).
9. Sempre que a variante germinativa inicialmente classificada como de significado clínico incerto tenha sido reclassificada para patogénica ou provavelmente patogénica, o doente deve ser referenciado a uma consulta da especialidade de Genética Médica (nº 2 do artigo 30º do [Decreto-Lei nº 131/2014 de 29 de agosto](#)) para se proceder ao aconselhamento genético e o mesmo se aplica relativamente à referenciação dos familiares (nº 2 do artigo 30º do [Decreto-Lei nº 131/2014 de 29 de agosto](#)) para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (número 2 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.
  10. Deve considerar-se a realização de teste genético por painel NGS em doentes com critérios específicos para teste genético ou critérios clínicos para uma síndrome específica e com um teste genético anterior negativo ou inconclusivo não realizado por NGS.
  11. Em situações não contempladas neste documento, particularmente em casos de tumores de tipos histológicos raros e/ou diagnosticados em idade muito precoce para o tipo específico de tumor, o(s) médico(s) deve(m) avaliar a utilidade da referenciação a uma consulta de Oncogenética e procederem em conformidade.
  12. Nas situações em que o teste genético não é necessário para se estabelecer o diagnóstico clínico, ele é necessário sempre que seja ponderado pelo próprio, numa gravidez atual ou futura e em situações enquadráveis na legislação, um diagnóstico genético pré-natal ou pré-implantação.
  13. Os testes genéticos preditivos (ou seja, testes genéticos realizados a indivíduos saudáveis ou com doença não associada à síndrome hereditária identificada na família) estão limitados a pessoas com autonomia ou, na sua ausência, em idade em que, no momento da sua realização, possa decorrer do resultado potencial utilidade clínica com benefício inequívoco para o próprio, em ambos os casos a pedido de um médico da especialidade de Genética Médica (número 2 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)).
  14. Os resultados dos testes genéticos em pessoas saudáveis só podem ser divulgados pelo Serviço de Genética Médica em que foram solicitados com autorização escrita específica do utente (número 4 do artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)). Estes resultados podem ser divulgados diretamente pelo próprio indivíduo junto de quem ele entender, nomeadamente outros familiares e médicos/profissionais de saúde, mas sem que daí possa decorrer nenhuma discriminação (artigos 11º, 12º, 13º e 14º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)).



## Critérios para teste por patologia oncológica

### Carcinoma da mama

#### A. Doentes com critérios para estudo genético

1. Doente com os diagnósticos de cancro da mama e cancro do ovário, da trompa ou do peritoneu (síncronos ou metácronos) em qualquer idade (ver recomendações específicas para doentes com cancro do ovário, da trompa ou do peritoneu).
2. Qualquer doente no qual o resultado do teste pode ter impacto no tratamento do cancro (doença metastizada elegível para tratamento com inibidores da PARP).
3. Todos os doentes com uma probabilidade superior ou igual a 10% de serem portadores de uma variante patogénica ou provavelmente patogénica nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (calculada com ferramentas como Manchester score, BRCAPRO, CanRisk, Tyrer-Cuzick ou similares).

#### B. Doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de risco

1. Homem com cancro da mama diagnosticado em qualquer idade.
2. Mulher com cancro da mama triplo negativo diagnosticado em qualquer idade.
3. Mulher com cancro da mama bilateral ou dois cancros da mama primários (com elevada probabilidade de serem primários, por exemplo histologias diferentes) diagnosticados ≤60 anos.
4. Mulher com cancro da mama unilateral diagnosticado ≤45 anos.
5. Mulher com cancro da mama que, não cumprindo os critérios 2-4, tem familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) com cancro do ovário epitelial não mucinoso (incluindo carcinosarcoma), da trompa ou do peritoneu ou com algum dos critérios 1-4 e em que o familiar em causa está indisponível (falecido ou residente noutro país, por exemplo).
6. Cancro lobular da mama diagnosticado <50 anos e ≥1 familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com cancro lobular da mama diagnosticado <50 anos.
7. Cancro lobular da mama bilateral diagnosticado <70 anos.
8. Cancro lobular da mama e cancro gástrico difuso, ambos diagnosticados <70 anos.
9. Cancro lobular da mama diagnosticado <70 anos e pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com cancro gástrico difuso independentemente da idade.

#### C. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

#### D. Estudo molecular



1. Nos doentes com os critérios A1-A3 ou B1-B5 e que não cumprem nenhum dos critérios B6-B9:

Estudo completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de amostra de sangue periférico, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS, este deve incluir, além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*, com pesquisa de rearranjos dos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *PALB2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

2. Nos doentes com os critérios B6-B9 e que não cumprem nenhum dos critérios A1-A3 ou B1-B5:

Painel NGS a partir de amostra de sangue periférico dos genes *CDH1* e *CTNNA1*, complementado com pesquisa de rearranjos exónicos destes genes.

3. Nos doentes que cumpram algum dos critérios A1-A3 ou B1-B5 em concomitância com algum dos critérios B6-B9:

Painel NGS a partir de amostra de sangue periférico dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*, *CDH1* e *CTNNA1*, complementado com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDH1* e *CTNNA1* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

E. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Perante um caso com resultado negativo, mas com forte suspeita clínica de síndrome de predisposição hereditária, nomeadamente [síndrome de Li-Fraumeni](#), [síndrome de Cowden](#), [síndrome de Peutz-Jeghers](#), [cancro gástrico difuso hereditário](#) ou [neurofibromatose tipo 1](#), deve ser considerada referenciação à consulta de Oncogenética com cópia do teste genético previamente realizado.

Referências bibliográficas:

JAMA Network Open. 2019;2(5):e194428. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4428

Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9

Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010



## Carcinoma da próstata

### A. Doentes com critérios para estudo genético (germinativo e somático)

1. Todos os doentes com carcinoma da próstata metastizado resistente à castração e que sejam elegíveis para tratamento com inibidores da PARP.

### B. Doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referência à consulta de Oncogenética para avaliação de risco

1. Cancro da próstata com histologia intraductal, ductal ou cribriforme.
2. Cancro da próstata metastizado (hormonossensível ou resistente à castração).
3. Cancro da próstata de alto risco ( $\geq T3$ ; *Gleason score*  $\geq 8$ ; PSA  $\geq 20$ ) e familiar diagnosticado com cancro da próstata  $< 60$  anos.
4. Cancro da próstata e história familiar de múltiplos cancros no mesmo ramo da família.
5. Cancro da próstata e irmão ou pai ou múltiplos familiares do mesmo ramo da família diagnosticados com cancro da próstata (não localizado)  $< 60$  anos ou falecidos por carcinoma da próstata.
6. Cancro da próstata em descendentes de Judeus Ashkenazi.
7. Cancro da próstata e presença de 3 ou mais cancros, nomeadamente da próstata (exceto caso seja localizado, ISUP I), mama, ovário, melanoma, pâncreas, ductos biliares, endométrio, colorrectal, intestino delgado, gástrico, urotelial ou rim no mesmo lado da família, especialmente se diagnosticado  $< 50$  anos (suspeita de [síndrome hereditária de cancro da mama/ovário](#), [síndrome de Lynch](#) ou outra síndrome hereditária).

### C. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

### D. Estudo molecular

#### 1. Nos doentes com o critério A:

Estudo completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de amostra de tumor, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2* em sangue periférico, permitindo a deteção de mutações germinativas e somáticas num único tempo.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS e a partir de amostra de tumor, este deve incluir, além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *HOXB13\**, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, com pesquisa de rearranjos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2* a partir de amostra de sangue periférico.

Caso não esteja disponível amostra tumoral ou a sequenciação a partir de amostra de tumor, deverá realizar-se o estudo completo em amostra de sangue periférico (idealmente o painel de genes acima indicado, no mínimo os genes *BRCA1* e *BRCA2*).

#### 2. Nos doentes com um dos critérios B:

Estudo completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de sangue periférico, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS, este deve incluir, além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *HOXB13\**, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, com pesquisa de rearranjos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

Sempre que seja identificada uma variante patogénica, provavelmente patogénica ou de significado incerto no tumor, deve proceder-se à pesquisa dessa variante em sangue periférico, para esclarecer se a variante é somática ou germinativa.

\*Alguns painéis comerciais incluem apenas a variante G84E [p.(Gly84Glu), c.251G>A] do gene *HOXB13*, que não é comum em Portugal. Portanto, o painel NGS deve incluir o estudo completo do gene *HOXB13*.

#### E. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Perante um resultado negativo, em casos com múltiplos tumores ou história familiar sugestiva de predisposição hereditária, deve ser considerada referenciação à consulta de Oncogenética.

#### Referências bibliográficas:

J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2798-2811. doi: 10.1200/JCO.20.00046

Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011

## Carcinoma do pâncreas

### A. Doentes com critérios para estudo genético

1. Diagnóstico de cancro do pâncreas com critérios clínicos de cancro do pâncreas hereditário ( $\geq 2$  familiares em 1º grau com cancro do pâncreas ou  $\geq 3$  familiares com cancro do pâncreas e ausência de critérios de outra síndrome tumoral hereditária).
2. Todos os doentes com cancro do pâncreas que sejam elegíveis para tratamento com inibidores da PARP.

### B. Doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referência à consulta de Oncogenética para avaliação de risco

Diagnóstico de cancro do pâncreas em qualquer idade.

### C. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

### D. Estudo molecular

Estudo completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de sangue periférico, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS, este deve incluir, além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes *ATM*, *CDKN2A*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *STK11*, com pesquisa de rearranjos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*.

### E. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referência dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Perante um resultado negativo, em casos com múltiplos tumores ou história familiar sugestiva de predisposição hereditária, nomeadamente [síndrome do nevo múltiplo atípico e melanoma familiar](#), [síndrome de Li-Fraumeni](#), [síndrome de Lynch](#), [polipose adenomatosa familiar](#), [polipose cólica associada ao gene \*MUTYH\*](#) ou forte suspeita de [síndrome de Peutz-Jeghers](#), deve ser considerada referência à consulta de Oncogenética.

### F. Doentes com critérios para referência direta à consulta de Oncogenética

Doente com carcinoma do pâncreas e antecedentes pessoais ou familiares sugestivos de [pancreatite hereditária](#).

### Referências bibliográficas:

J Natl Compr Canc Netw. 2020 Apr;18(4):380-391. doi: 10.6004/jnccn.2020.0017.  
Gut. 2020 Jan;69(1):7-17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352.  
Ann Oncol. 2019 Oct;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.  
J Clin Oncol. 2019 Jan;37(2):153-164. doi: 10.1200/JCO.18.01489.

## Carcinoma gástrico

### I. Tipo difuso

#### A. Doentes com critérios para estudo genético

1. Cancro gástrico difuso diagnosticado <50 anos.
2. Indivíduo com <50 anos de idade no qual tenham sido identificadas células gástricas em anel de sinete *in situ* ou disseminação pagetóide de células com anel de sinete.
3. Cancro gástrico difuso e cancro lobular da mama, ambos diagnosticados <70 anos.
4. Cancro gástrico difuso, independentemente da idade de diagnóstico, e história pessoal ou familiar em familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) de fenda labial ou do palato.
5. Cancro gástrico difuso, independentemente da idade de diagnóstico, e pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com cancro lobular da mama diagnosticado <70 anos.
6. Cancro gástrico e pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com cancro gástrico independentemente das idades de diagnóstico, em que pelo menos um dos cancros é do tipo difuso.
7. Cancro gástrico difuso e pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com cancro gástrico, independentemente da idade.

#### B. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

#### C. Estudo molecular

Estudo completo do gene *CDH1* (sequenciação de Sanger ou NGS) a partir de sangue periférico, complementado com pesquisa de rearranjos exónicos. Caso o estudo seja negativo, deve ser considerado o estudo do gene *CTNNA1*.

#### D. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica ou de significado clínico desconhecido), este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

#### Referências bibliográficas:

Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>

## II. Tipo intestinal ou misto

- A. Doentes com critérios para análise imunohistoquímica das proteínas de *mismatch repair* (MMR) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites

O estudo deve ser solicitado pelo médico assistente sempre que seja cumprido pelo menos um dos critérios de Bethesda revistos ou que sejam cumpridos os critérios Amesterdão II.

- B. Timing do estudo

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

- C. Estudo

Imunohistoquímica no tecido tumoral das proteínas de *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites. O estudo imunohistoquímico é preferível porque apresenta maior sensibilidade do que a pesquisa de instabilidade de microssatélites e pode orientar para o gene alterado.

- D. Orientação após o estudo imunohistoquímico ou pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor

Os casos com alteração de expressão das proteínas de MMR ou com instabilidade de microssatélites devem ser referenciados à consulta de Oncogenética. Sempre que haja perda de expressão de uma ou mais proteínas de MMR, deve ser feito o estudo germinativo de acordo com o padrão obtido, exceto na perda de expressão de MLH1 (com ou sem perda concomitante de expressão de PMS2) em que este estudo deve ser precedido da pesquisa da hipermetilação somática do promotor do gene *MLH1* no tumor, dispensando-se o estudo germinativo na presença de hipermetilação somática.

Em doentes com o diagnóstico  $\leq 45$  anos ou com pelo menos um segundo tumor primário do espectro da síndrome de Lynch independentemente das idades de diagnóstico, com identificação no tumor de metilação do promotor de *MLH1*, considerar excluir hipermetilação constitucional do gene *MLH1* (que é uma causa rara de síndrome de Lynch, habitualmente sem história familiar) através da pesquisa da hipermetilação constitucional do promotor de *MLH1* em sangue periférico.

Nos casos com padrão normal de expressão das quatro proteínas de MMR ou com estabilidade de microssatélites está indicada referência à consulta de Oncogenética sempre que o diagnóstico seja  $\leq 30$  anos ou haja suspeita clínica de síndrome de Lynch (critérios de Amesterdão II) ou outra síndrome de predisposição hereditária.

- E. Doentes com critérios para referência direta à consulta de Oncogenética

Carcinoma gástrico não difuso diagnosticado  $< 25$ anos.

### Referências bibliográficas:

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

### III. Adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS)

A. Doentes com critérios para estudo genético

Doentes com critérios de diagnóstico de [adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago \(GAPPS\)](#).

B. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

C. Estudo molecular

Estudo germinativo do promotor 1B do gene *APC*.

D. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica ou de significado clínico desconhecido), este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referência dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Referências bibliográficas:

Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.

Ann Oncol. 2019 Oct;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.

Gut. 2012 May;61(5):774-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.



## Carcinoma colorretal não associado a polipose

### A. Doentes com critérios para análise imunohistoquímica das proteínas de *mismatch repair* (MMR) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites

O estudo deve ser considerado em todos os casos, sendo obrigatório sempre que seja cumprido pelo menos um dos [critérios de Bethesda revistos](#).

O estudo deve ser realizado pelo patologista, mesmo sem solicitação direta por outro médico, de acordo com os critérios definidos localmente. Na ausência de protocolo estabelecido, deve o médico assistente requerer o estudo sempre que seja cumprido pelo menos um dos [critérios de Bethesda revistos](#).

### B. Timing do estudo

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

### C. Estudo

Imunohistoquímica no tecido tumoral das proteínas de *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites. O estudo imunohistoquímico é preferível porque apresenta maior sensibilidade do que a pesquisa de instabilidade de microssatélites e pode orientar para o gene alterado.

### D. Orientação após o estudo imunohistoquímico ou pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor

Os casos com alteração de expressão das proteínas de MMR ou com instabilidade de microssatélites devem ser referenciados à consulta de Oncogenética. Sempre que haja perda de expressão de uma ou mais proteínas de MMR, deve ser feito o estudo germinativo de acordo com o padrão obtido, exceto na perda de expressão de MLH1 (com ou sem perda concomitante de expressão de PMS2) em que este estudo deve ser precedido da pesquisa da variante somática V600E do gene *BRAF* e, se esta estiver ausente, da pesquisa da hipermetilação somática do promotor do gene *MLH1* no tumor, dispensando-se o estudo germinativo na presença da variante somática V600E do gene *BRAF* ou na presença de hipermetilação somática.

Em doentes com o diagnóstico  $\leq 45$  anos ou com pelo menos um segundo tumor primário do espectro da [síndrome de Lynch](#) independentemente das idades de diagnóstico, com identificação no tumor de metilação do promotor de *MLH1*, considerar excluir hipermetilação constitucional do gene *MLH1* (que é uma causa rara de síndrome de Lynch, habitualmente sem história familiar) através da pesquisa da hipermetilação constitucional do promotor de *MLH1* em sangue periférico.

Nos casos com padrão normal de expressão das quatro proteínas de MMR ou com estabilidade de microssatélites, está indicada referência à consulta de Oncogenética sempre que o diagnóstico seja  $\leq 30$  anos ou haja suspeita clínica de síndrome de Lynch ([critérios de Amsterdão II](#)) ou de outra síndrome de predisposição hereditária.

### E. Doentes com critérios para referência direta à consulta de Oncogenética

1. Carcinoma colorretal diagnosticado  $< 25$  anos.
2. Adenoma isolado do intestino com displasia de alto grau diagnosticado  $< 25$  anos.

Referências bibliográficas:

- J Med Genet. 2021 Feb;jmedgenet-2020-107627. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107627.  
J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.  
AM J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435.  
J Med Genet. 2014 Jun;51(6):355-65. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.

## Polipose cólica (pólipos ou adenomas cólicos múltiplos) ± carcinoma colorretal

### A. Doentes com critérios para estudo genético

1. Doentes com número cumulativo de  $\geq 20$  adenomas colorretais.
2. Doentes com número cumulativo de 10-19 adenomas colorretais se  $< 60$  anos.
3. Doentes com número cumulativo de 10-19 adenomas colorretais e diagnóstico pessoal de cancro colorretal ou história familiar de polipose cólica ou cancro colorretal (um familiar em 1º grau com cancro colorretal e idade  $< 60$  anos ou  $\geq 2$  familiares em 1º grau com cancro colorretal de qualquer idade).

### B. Doentes com critérios para estudo genético (de acordo com a política institucional ou interinstitucional) ou com critérios para referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de risco

1. Doentes com número cumulativo de 10-19 adenomas colorretais  $\geq 60$  anos sem antecedentes pessoais ou familiares de polipose cólica ou de cancro colorretal.
2. Doentes com número cumulativo  $\geq 10$  pólipos (adenomatosos/hiperplásicos/serreados).

### C. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

### D. Estudo molecular

#### 1. Nos doentes com um dos critérios A:

Estudo completo dos genes *APC* e *MUTYH* a partir de amostra de sangue periférico. Idealmente, com sequenciação por NGS, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos de ambos os genes. Caso o estudo seja realizado por painel NGS, este deve incluir, além dos genes *APC* e *MUTYH*, os genes *POLE*, *POLD1*, *NTHL1* e *MSH3*, com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *APC* e *MUTYH*.

#### 2. Nos doentes com o critério B:

Pesquisa das variantes mais frequentes do gene *MUTYH* (LRG\_220t1) c.536A>G, p.(Tyr179Cys), c.1187G>A, p.(Gly396Asp) e c.1227\_1228dup, p.(Glu410GlyfsTer43) a partir de amostra de sangue periférico. Se for identificada apenas uma destas variantes em heterozigotia, prosseguir com sequenciação completa do gene complementada com pesquisa de rearranjos exónicos do gene *MUTYH*.

### E. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Perante um resultado negativo, em casos com múltiplos familiares com polipose cólica extensa ou tumores ou história familiar sugestiva de predisposição hereditária, deve ser considerada referenciação à consulta de Oncogenética.

F. Doentes com critérios para referenciação direta à consulta de Oncogenética

1. Adenomas múltiplos do intestino diagnosticados <25 anos e ausência de mutação(ões) nos genes *APC* ou *MUTYH*.
2. Adenoma isolado do intestino com displasia de alto grau diagnosticado <25 anos.
3. Polipose serrada.
4. ≥2 pólipos hamartomatosos.
5. ≥5 pólipos juvenis.

Referências bibliográficas:

J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct;18(10):1312-1320. doi: 10.6004/jnccn.2020.0048.

Gut. 2020 Mar;69(3):411-444. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319915.

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

## Carcinoma do endométrio

A. Doentes com critérios para análise imunohistoquímica das proteínas de *mismatch repair* (MMR) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites

O estudo deve ser considerado em todos os casos, sendo obrigatório quando se cumpram [critérios de Bethesda revistos](#) para síndrome de Lynch.

O estudo deve ser realizado pelo patologista, mesmo sem solicitação direta por outro médico, de acordo com os critérios definidos localmente. Na ausência de protocolo estabelecido, deve o médico assistente requerer o estudo sempre que sejam cumpridos [critérios de Bethesda revistos](#) para síndrome de Lynch.

B. Timing do estudo

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

C. Estudo

Imunohistoquímica no tecido tumoral das proteínas de *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites. O estudo imunohistoquímico é preferível porque apresenta maior sensibilidade do que a pesquisa de instabilidade de microssatélites e pode orientar para o gene alterado.

D. Orientação após o estudo imunohistoquímico ou pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor

Os casos com alteração de expressão das proteínas de MMR ou com instabilidade de microssatélites devem ser referenciados à consulta de Oncogenética. Sempre que haja perda de expressão de uma ou mais proteínas de MMR deve ser feito o estudo germinativo de acordo com o padrão obtido, exceto na perda de expressão de MLH1 (com ou sem perda concomitante de expressão de PMS2) em que este estudo deve ser precedido da pesquisa da hipermetilação somática do promotor do gene *MLH1* no tumor, dispensando-se o estudo germinativo na presença de hipermetilação somática.

Em doentes com o diagnóstico  $\leq 45$  anos ou com pelo menos um segundo tumor primário do espectro da síndrome de Lynch independentemente das idades de diagnóstico com identificação no tumor de metilação do promotor de *MLH1*, considerar excluir hipermetilação constitucional do gene *MLH1* (que é uma causa rara de síndrome de Lynch, habitualmente sem história familiar) através da pesquisa da hipermetilação constitucional do promotor de *MLH1* em sangue periférico.

Nos casos com padrão normal de expressão das quatro proteínas de MMR ou com estabilidade de microssatélites, está indicada referência à consulta de Oncogenética sempre que haja suspeita clínica de síndrome de Lynch ([critérios de Amesterdão II](#)), [síndrome de Cowden](#), [síndrome de Peutz-Jeghers](#) ou outra síndrome de predisposição hereditária.

E. Doentes com critérios para referência direta à consulta de Oncogenética

Carcinoma do endométrio diagnosticado <25 anos.

Referências bibliográficas:

Cancer. 2019 Sep;125(18):3172-3183. doi: 10.1002/cncr.32203.

Cancer. 2018 Aug 1;124(15):3145-3153. doi: 10.1002/cncr.31534.

Cancer Med. 2018 Feb;7(2):433-444. doi: 10.1002/cam4.1285.

Int J Gynecol Pathol. 2017 Mar;36(2):115-127. doi: 10.1097/PGP.0000000000000312.

Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1453-6. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x.

## Carcinoma do ovário, da trompa e do peritoneu

### A. Doentes com critérios para estudo molecular

Todos os cancros do ovário epiteliais não mucinosos, incluindo os carcinossarcoma, da trompa ou do peritoneu.

### B. Timing do estudo molecular

Aquando do diagnóstico ou logo que possível.

### C. Estudo molecular

Estudo completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Idealmente, com sequenciação por NGS a partir de amostra de tumor, complementada com pesquisa de rearranjos exónicos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2* em sangue periférico, permitindo a deteção de mutações germinativas e somáticas num único tempo.

Caso o estudo seja realizado por painel NGS, este deve incluir, além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os genes *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, preferencialmente a partir de amostra de tumor, com pesquisa de rearranjos dos genes *BRCA1* e *BRCA2* e da mutação fundadora portuguesa c.156\_157insAlu do gene *BRCA2*. Os carcinomas serosos de alto grau têm mais frequentemente mutações em genes envolvidos na recombinação homóloga (*BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* e *BRIP1*), enquanto que os carcinomas endometrioides e de células claras estão mais relacionados com alterações dos genes associados à [síndrome de Lynch](#). A classificação morfológica, eventualmente complementada com análise imunohistoquímica (incluindo das proteínas *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*), pode, assim, orientar sobre a necessidade de estudos genéticos complementares, nomeadamente a pesquisa de rearranjos exónicos de outros genes para além de *BRCA1* e *BRCA2*, incluindo o gene *EPCAM* no caso de haver perda de expressão de *MSH2*.

Caso não esteja disponível amostra tumoral ou a sequenciação a partir de amostra de tumor, deverá realizar-se o estudo completo em amostra de sangue periférico (idealmente o painel de genes acima indicado, no mínimo os genes *BRCA1* e *BRCA2*).

Sempre que seja identificada uma variante patogénica, provavelmente patogénica ou de significado incerto no tumor, deve proceder-se à pesquisa dessa variante em sangue periférico, para esclarecer se a variante é somática ou germinativa.

Doentes com carcinoma de pequenas células de tipo hipercalcémico devem fazer o estudo germinativo dos genes *SMARCB1* e *SMARCA4*.

### D. Orientação após o resultado do estudo genético

Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.



Perante um resultado negativo, em casos com múltiplos tumores ou história familiar sugestiva de predisposição hereditária, deve ser considerada referência à consulta de Oncogenética.

Referências bibliográficas:

Semin Oncol 2017, 44(3):187-197. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.08.004.

Surgical pathology clinics 2016, 9(2):189-199. doi: 10.1016/j.path.2016.01.003.

JAMA Oncol. 2016 Apr;2(4):482-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5495.

Clin Cancer Res. 2014 Feb;20(3):764-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.

## Tumores não epiteliais do ovário

**Tumor das células de Sertoli-Leydig:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Ginandroblastoma:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Rabdomiossarcoma ovárico do tipo embrionário:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Tumor dos cordões sexuais com túbulos anulares:** Referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de critérios clínicos para estudo germinativo de [síndrome de Peutz-Jeghers](#).

**Tumor das células de Sertoli:** Referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de critérios clínicos para estudo germinativo de [síndrome de Peutz-Jeghers](#).

### Referências bibliográficas:

Int J Mol Sci. 2020 Dec 14;21(24):9504. doi: 10.3390/ijms21249504.

Pathology. 2018 Feb;50(2):238-256. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.009.

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.

## Vagina

**Rabdomiossarcoma do tipo embrionário:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos

familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Referência bibliográfica:

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.

## Colo do útero

**Adenocarcinoma do colo do útero do tipo gástrico:** Referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de critérios clínicos para estudo germinativo de [síndrome de Peutz-Jeghers](#).

**Carcinoma de células claras:** Imunohistoquímica das proteínas de *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ou pesquisa de instabilidade de microssatélites. O estudo imunohistoquímico é preferível porque apresenta maior sensibilidade do que a pesquisa de instabilidade de microssatélites e pode orientar para o gene alterado. Os casos com alteração de expressão das proteínas de MMR ou com instabilidade de microssatélites devem ser referenciados à consulta de Oncogenética.

**Rabdomiossarcoma do tipo embrionário:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

Referências bibliográficas:

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.

Int J Mol Sci. 2018 Mar 25;19(4):979. doi: 10.3390/ijms19040979.

Pathology. 2018 Feb;50(2):238-256. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.009.

## Sarcomas uterinos

**Rabdomiossarcoma do tipo embrionário:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Sarcoma genitourinário, incluindo sarcoma indiferenciado:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**PEComa:** Referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de critérios clínicos para estudo germinativo de [esclerose tuberosa](#).

#### Referências bibliográficas:

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.  
Am J Surg Pathol. 2018 Apr;42(4):500-505. doi: 10.1097/PAS.0000000000001024.  
Pathology. 2018 Feb;50(2):238-256. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.009.

## Outros ginecológicos

**Rabdomiossarcoma ginecológico do tipo embrionário:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Sarcoma genitourinário, incluindo sarcoma indiferenciado:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários.

**Tumores neuroendócrinos ginecológicos ou genitourinários:** Indicação para estudo germinativo do gene *DICER1* (ver [síndrome de DICER1](#)). Sempre que o estudo no doente identifique uma alteração germinativa causal (variante classificada como patogénica, provavelmente patogénica) ou uma alteração de significado clínico incerto, este deve ser referenciado a uma consulta de Oncogenética para se proceder ao aconselhamento genético do próprio e à referenciação dos familiares para uma consulta da especialidade de Genética Médica para eventuais estudos familiares (artigo 9º da [Lei nº 12/2005 de 26 de janeiro](#)) que possam ser necessários. Considerar referenciação à consulta de Oncogenética para avaliação de critérios

clínicos para estudo germinativo dos genes *MEN1* e *CDKN1B* (associados respetivamente às síndromes MEN1 e MEN4).

Referências bibliográficas:

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.

## Critérios de diagnóstico/para teste genético por síndrome hereditária

### Síndrome hereditária de cancro da mama/ovário

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *BRCA1* ou *BRCA2*.

#### Critérios para teste genético

1. Diagnóstico de cancro do ovário epitelial não mucinoso, incluindo o carcinosarcoma, da trompa ou do peritoneu.
2. Mulher com cancro da mama triplo negativo diagnosticado em qualquer idade.
3. Mulher com cancro da mama bilateral ou dois cancros da mama primários (com elevada probabilidade de serem primários, por exemplo histologias diferentes) diagnosticados  $\leq 60$  anos.
4. Mulher com cancro da mama unilateral diagnosticado  $\leq 45$  anos.
5. Homem com cancro da mama diagnosticado em qualquer idade.
6. Diagnóstico de cancro do pâncreas com [critérios clínicos de cancro do pâncreas hereditário](#).
7. Todos os doentes com cancro da mama, ovário, próstata e/ou pâncreas e com uma probabilidade superior ou igual a 10% de serem portadores de uma variante patogénica ou provavelmente patogénica nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (calculada com ferramentas como Manchester score, BRCAPRO, CanRisk, Tyrer-Cuzick ou similares).
8. Qualquer doente no qual o resultado do teste pode ter impacto no tratamento do cancro (doença metastizada elegível para tratamento com inibidores da PARP).

#### Referências bibliográficas:

JAMA Netw Open. 2019 May;2(5):e194428. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4428  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>

## Síndrome de Li-Fraumeni

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *TP53*.

O teste germinativo do gene *TP53* deve ser realizado antes de se iniciar o tratamento de forma a evitar, se possível, radioterapia e quimioterapia genotóxica e priorizar tratamentos cirúrgicos em portadores de variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas).

### Recomendação 1

Todos os doentes que cumpram os “Critérios Chompret” modificados devem ser testados para variantes germinativas do gene *TP53*:

- Apresentação familiar: probando com um tumor clássico da síndrome de Li-Fraumeni (carcinoma da mama, sarcoma de tecidos moles, osteossarcoma, tumor do sistema nervoso central, carcinoma adrenocortical)  $\leq 45$  anos e pelo menos um familiar em 1º ou 2º grau com um tumor clássico da síndrome de Li-Fraumeni  $\leq 55$  anos; ou
- Múltiplos tumores primitivos: probando com múltiplos tumores, incluindo 2 tumores clássicos da síndrome de Li-Fraumeni, o primeiro dos quais diagnosticado  $\leq 45$  anos, independentemente da história familiar; ou
- Tumores raros: doente com carcinoma adrenocortical, carcinoma dos plexos coróides, ou rhabdomyosarcoma de subtipo anaplásico embrionário, independentemente da história familiar; ou
- Carcinoma de mama de início muito precoce: carcinoma de mama diagnosticado  $\leq 30$  anos, independentemente da história da família.

### Recomendação 2

Crianças e adolescentes devem ser testados para variantes germinativas do gene *TP53* se forem diagnosticados com:

- Leucemia linfoblástica aguda hipodiploide (LLA); ou
- Meduloblastoma do subtipo Sonic Hedgehog (SHH) sem outra causa conhecida; ou
- Osteossarcoma mandibular.

### Recomendação 3

Doentes que desenvolvam um segundo tumor primário, dentro do campo de radioterapia de um primeiro tumor clássico da síndrome de Li-Fraumeni que tenha ocorrido  $\leq 45$  anos, devem ser testados para variantes germinativas do gene *TP53*.

### Recomendação 4

- Doentes diagnosticados com carcinoma de mama  $> 46$  anos e sem histórias pessoal ou familiar que cumpram os "Critérios de Chompret" não devem ser testados para variantes germinativas do gene *TP53*.
- Qualquer doente diagnosticado com carcinoma de mama isolado, que não cumpra os “Critérios de Chompret” e em quem tenha sido identificada uma variante germinativa causal (patogénica)



ou provavelmente patogénica) no gene *TP53*, deve ser encaminhado para uma equipa multidisciplinar especializada para discussão.

### Recomendação 5

Crianças de origem do sul e sudeste brasileiro com qualquer tipo de cancro devem ser testadas para a variante germinativa fundadora brasileira do gene *TP53* [NM\_000546.6: c.1010G>A, p.(Arg337His)].

#### Referência bibliográfica:

Eur J Hum Genet. 2020 Oct;28(10):1379-1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

## Síndrome de DICER1

Doença de hereditariedade autossômica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *DICER1*.

**O diagnóstico definitivo de síndrome de DICER1 é estabelecido** pela identificação de uma variante germinativa patogénica do gene *DICER1*, em heterozigotia, com perda de função confirmada ou suspeita.

O diagnóstico de síndrome de DICER1 deve ser considerado em indivíduos com os seguintes tumores e/ou características clínicas:

1. Blastoma pleuropulmonar (PPB);
2. Pneumotórax e/ou quistos pulmonares únicos ou múltiplos identificados no recém-nascido ou criança pequena;
3. Adenomas de tiroide, bócio multinodular e/ou cancro de tiroide bem diferenciado (cancro de tiroide mal diferenciado foi já também descrito), especialmente em indivíduos com história familiar com características adicionais de síndrome de DICER1;
4. Tumores do ovário, incluindo tumores do estroma gonadal e dos cordões sexuais (por exemplo, tumor de células de Sertoli-Leydig, ginandroblastoma, rabiomiossarcoma embrionário, sarcomas indiferenciados);
5. Nefroma quístico com ou sem progressão para sarcoma anaplásico do rim;
6. Meduloepitelioma do corpo ciliar;
7. Hamartoma condromesenquimal nasal;
8. Rabiomiossarcoma embrionário do colo do útero ou outros locais com características de adenossarcoma;
9. Blastoma hipofisário;
10. Pineoblastoma;
11. Sarcoma do sistema nervoso central (SNC) associado à síndrome de DICER1;
12. Outros tumores embrionários do SNC/semelhantes a tumor embrionário com rosetas multicamadas (ETMR);
13. Neoplasia teratóide maligna pré-sagrada da infância;
14. Lesões hepáticas multiquísticas;
15. Sarcoma peritoneal semelhante a blastoma pleuropulmonar ("PPB" peritoneal);
16. Macrocefalia.

Os testes genéticos realizados em tecido tumoral podem levar à identificação de uma variante patogénica do gene *DICER1*. Nestas circunstâncias, é importante a referenciação à consulta da especialidade de Genética Médica (síndrome de DICER1 *versus* síndrome de GLOW).

### Referências bibliográficas:

Clin Cancer Res. 2018 May 15;24(10):2251-2261. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196157/>

## Neurofibromatose tipo 1

Doença de hereditariedade autossômica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *NF1*.

Os critérios de diagnóstico do *National Institute of Health* (NIH) são altamente específicos e altamente sensíveis em adultos com neurofibromatose tipo 1. O diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 é, geralmente, baseado em achados clínicos e é estabelecido num indivíduo que tenha  $\geq 2$  dos seguintes achados sugestivos:

1.  $\geq 6$  máculas café com leite com  $>5$  mm de maior diâmetro em indivíduos pré-púberes e com  $>15$  mm de maior diâmetro em indivíduos pós-púberes;
2.  $\geq 2$  neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme;
3. Efélides (sardas) axilares ou inguinais;
4. Glioma ótico;
5.  $\geq 2$  nódulos Lisch (hamartomas da íris);
6. Lesão óssea característica, como displasia do esfenóide ou pseudoartrose da tibia;
7. Familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) com o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 já estabelecido.

O teste genético germinativo para identificação de uma variante germinativa causal (patogénica ou provavelmente patogénica) pode estar indicado em alguns indivíduos:

1. Indivíduos nos quais há suspeita de neurofibromatose tipo 1, mas que não preenchem os critérios diagnósticos do NIH. Isso raramente é necessário após a primeira infância;
2. Sempre que seja ponderado pelo próprio, numa gravidez atual ou futura e em situações enquadráveis na legislação, um diagnóstico genético pré-natal ou pré-implantação;
3. O teste pode ser útil em uma criança com um tumor grave (por exemplo, glioma ótico) em quem estabelecer um diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 imediatamente mudaria o tratamento;
4. Em algumas famílias com neurofibromatose tipo 1 espinal ou com a variante patogénica c.2970\_2972delAAT, p.Met992del, os indivíduos afetados podem não cumprir os critérios diagnósticos do NIH, especialmente na infância. Nessas famílias, o teste molecular é indicado para o diagnóstico de familiares em risco.

Referência bibliográfica:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

## Esclerose Tuberosa

Doença de hereditariedade autossômica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *TSC1* ou *TSC2*.

### O diagnóstico definitivo de Esclerose Tuberosa é estabelecido na presença de:

1. Variante patogénica nos genes *TSC1* ou *TSC2*; ou
2. Uma característica *major*; ou
3. Duas características *major* e duas características *minor*.

### O diagnóstico possível de Esclerose Tuberosa é estabelecido na presença de:

1. Uma característica *major*; ou
2. Duas características *minor*.

#### Características *major*:

- a. Manchas cutâneas hipopigmentadas ( $\geq 3$  com diâmetro  $\geq 5$ mm, incluindo poliose);
- b. Angiofibromas ( $\geq 3$ ) ou placa fibrosa cefálica;
- c. Fibromas ungueais ( $\geq 2$ );
- d. Placa de chagré; ou
- e. Hamartomas retinianos nodulares múltiplos;
- f. Displasia cortical, incluindo *tubermas corticais* e linhas de migração radiária na substância branca;
- g. Nódulos subependimários (SEN);
- h. Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA);
- i. Rbdomioma cardíaco;
- j. Linfangioleiomiomatose (LAM)\*;
- k. Angiomiolipomas renais (AML) ( $\geq 2$ )\*.

#### Características *minor*:

- a. Manchas hipopigmentadas cutâneas em confetti (numerosas máculas de 1-3 mm espalhadas por regiões do corpo, como braços e pernas);
- b. “Picotado” no esmalte dentário ( $>3$ )\*\*;
- c. Fibromas intraorais ( $\geq 2$ );
- d. Mancha acrómica retiniana;
- e. Quistos renais múltiplos;
- f. Hamartomas não renais.

\*A combinação de LAM e angiomiolipomas sem outras características não cumpre os critérios de diagnóstico clínico para um diagnóstico definitivo. A combinação de linfangioleiomiomatose pulmonar e de angiomiolipoma renal isolado deve ser considerada apenas como uma característica *major*.

\*\*Na Norma nº 008/2018 de 19/03/2018 da Direção-Geral da Saúde referem  $\geq 3$ . No entanto, o que consta nas Recomendações da Conferência Internacional de Consenso do Complexo de Esclerose Tuberosa de 2012 é  $>3$  (Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001).

Referências bibliográficas:

Pediatr Neurol. 2013 Oct;49(4):243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001

Norma nº 008/2018 de 19/03/2018 da Direção-Geral da Saúde

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/>

## Síndrome do nevo múltiplo atípico e melanoma familiar

Doença de hereditariedade autossômica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *CDKN2A* ou *CDK4*.

### **Crítérios diagnósticos** (todos os seguintes critérios):

1. Melanoma maligno em pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão); e
2. Múltiplos nevos (frequentemente >50), incluindo alguns clinicamente atípicos (assimétricos, salientes, com variação de cor, de tamanhos variáveis); e
3. Nevos com características histológicas específicas na microscopia (desorganização da arquitetura com assimetria, fibroplasia subepidérmica e hiperplasia melanocítica lentiginosa com melanócitos fusiformes ou epitelioides agregados em ninhos de tamanhos variáveis e formando pontes entre as cristas interpapilares; infiltração variável de linfócitos dérmicos e o "fenómeno do ombro" em que os melanócitos intraepidérmicos se estendem sozinhos ou em grupos além da componente dérmica principal.

### Referência bibliográfica:

JAMA. 1992 Sep;268(10):1314-9. doi: 10.1001/jama.1992.03490100112037.

## Pancreatite hereditária

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *PRSS1*.

### Achados sugestivos de pancreatite hereditária:

1. Pancreatite aguda idiopática na infância;
2. Pancreatite aguda idiopática recorrente;
3. Pancreatite crónica idiopática, particularmente com início <25 anos;
4. História familiar de pancreatite aguda recorrente, pancreatite crónica idiopática e/ou pancreatite infantil consistente com hereditariedade autossómica dominante;
5. História familiar de pancreatite, *Diabetes mellitus* ou carcinoma pancreático.

### Referências bibliográficas:

Gastroenterol Clin North Am. 2007 Jun;36(2):325-33, ix. doi: 0.1016/j.gtc.2007.03.007.

Pancreatology. 2001;1(5):405-15. doi: 10.1159/000055840.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190101/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84399/>

## Cancro gástrico difuso hereditário

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *CDH1* ou *CTNNA1*.

### Critérios de diagnóstico

Presença de variante causal germinativa dos genes *CDH1* ou *CTNNA1* em indivíduo com cancro gástrico difuso (CGD) ou em família com  $\geq 1$  casos de CGD em familiares em 1º ou 2º graus.

### Critérios para teste genético

#### Critérios individuais:

1. CGD diagnosticado <50 anos;
2. Indivíduo com <50 anos de idade no qual tenham sido identificadas células gástricas em anel de sinete *in situ* ou disseminação pagetóide de células com anel de sinete;
3. CGD e cancro lobular da mama, ambos diagnosticados <70 anos;
4. CGD, independentemente da idade de diagnóstico, e história pessoal ou familiar em familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) de fenda labial ou do palato;
5. CGD, independentemente da idade de diagnóstico, em indivíduo de etnia Maori;
6. Cancro lobular da mama bilateral diagnosticado <70 anos.

#### Critérios familiares\*:

1. Cancro gástrico e pelo menos um familiar\* com cancro gástrico, independentemente das idades de diagnóstico e em que pelo menos um dos cancros é do tipo difuso;
2. CGD independentemente da idade e pelo menos um familiar\* com cancro lobular da mama diagnosticado <70 anos;
3. Cancro lobular da mama diagnosticado <70 anos e pelo menos um familiar\* com cancro gástrico difuso independentemente da idade;
4. Cancro lobular da mama diagnosticado <50 anos e pelo menos um familiar\* com cancro lobular da mama diagnosticado <50 anos.

\*Nota: Familiares necessariamente em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) ou em 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão).

#### Referência bibliográfica:

Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>





## Adenocarcinoma gástrico e polipose proximal do estômago (GAPPS)

Doença de hereditariedade autossômica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia (mutações pontuais) no promotor 1B do gene *APC*.

### Critérios de diagnóstico:

1. Pólipos gástricos restritos ao corpo e fundo sem evidência de polipose colorretal ou duodenal;
2. >100 pólipos localizados no estômago proximal no probando, ou >30 pólipos num familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho);
3. Histologia predominantemente de pólipos de glândulas fúndicas, alguns com regiões de displasia (ou um membro da família com pólipos de glândulas fúndicas displásicos ou com adenocarcinoma gástrico);
4. História familiar com padrão autossômico dominante de polipose das glândulas fúndicas;
5. Exclusão de outras síndromes de polipose gástrica hereditária ([polipose cólica associada ao gene \*MUTYH\*](#); [síndrome de polipose juvenil](#), [síndrome de Peutz-Jeghers](#), [síndrome de Cowden](#)) ou uso de inibidores da bomba de prótons.

### Referências bibliográficas:

Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.

Ann Oncol. 2019 Oct;30(10):1558-1571. doi: 10.1093/annonc/mdz233.

Gut. 2012 May;61(5):774-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>

## Síndrome de Lynch

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. Pode também ser causada por uma deleção a 3' do gene *EPCAM*.

### Critérios de Bethesda revistos (pelo menos um dos seguintes critérios):

1. Cancro colorretal diagnosticado <50 anos;
2. Cancros colorretais ou outros tumores associados à síndrome de Lynch\*, síncronos ou metácronos, independentemente da idade;
3. Cancro colorretal diagnosticado <60 anos com histologia compatível com instabilidade de microssatélites (linfócitos infiltrantes do tumor, reacção linfocítica *Crohn's-like*, diferenciação mucinosa/células em anel de sinete, padrão de crescimento medular);
4. Cancro colorretal num doente com pelo menos um familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) diagnosticado com um tumor associado à síndrome de Lynch, um dos quais diagnosticado <50 anos;
5. Cancro colorretal num doente com pelo menos dois familiares em 1º (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com tumores associados à síndrome de Lynch, independentemente da idade.

\*Os tumores associados à síndrome de Lynch incluem cancro colorretal, endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, pâncreas, trato biliar, ureter e pélvis renal, cérebro (habitualmente glioblastoma), adenomas das glândulas sebáceas e queratoacantomas.

### Critérios de Amesterdão II (todos os seguintes critérios):

1. Pelo menos 3 familiares com uma neoplasia do espectro da síndrome de Lynch (cancro colorretal, endométrio, intestino delgado, ureter ou pélvis renal) em que um dos afetados é familiar em 1º grau (progenitor, irmão ou filho) dos outros dois; e
2. Pelo menos 2 gerações afetadas; e
3. Um dos tumores diagnosticado <50 anos; e
4. Deve ser excluído o diagnóstico de polipose adenomatosa familiar nos casos de cancro colorretal; e
5. Os tumores devem ser analisados histologicamente.

Risco >5% em modelos preditivos para síndrome de Lynch (PREMM5, MMR pro, MMR predict).

### Referências bibliográficas:

J Natl Cancer Inst. 2004 Feb 18;96(4):261-8. doi: 10.1093/jnci/djh034.  
J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.  
AM J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435.  
Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1453-6. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>

## Síndrome de deficiência constitucional de MMR (CMMRD)

Doença de hereditariedade autossômica recessiva causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) bialélicas nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*.

### Critérios de diagnóstico de CMMRD

Critérios de diagnóstico de CMMRD			
Critério	Resultado do estudo genético germinativo (genes <i>PMS2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> )	Testes auxiliares de diagnóstico específicos <sup>2</sup>	
Diagnóstico definitivo (evidência forte)	1	Duas variantes patogénicas bialélicas (com confirmação de que estão em <i>trans</i> <sup>1,*</sup> ).	Testes não necessários, se indivíduo <25 anos; Necessário um teste positivo, se indivíduo saudável com ≥25 anos.
	2	Uma variante patogénica e outra provavelmente patogénica <u>ou</u> duas variantes provavelmente patogénicas (com confirmação de que estão em <i>trans</i> <sup>1,*</sup> ).	Necessário um teste positivo, se diagnóstico de cancro característico de CMMRD <sup>#</sup> ; Necessários dois testes positivos e cumprir <a href="#">critérios para teste genético</a> .
	3	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em heterozigotia.	Necessário um teste positivo e diagnóstico de cancro característico de CMMRD <sup>#</sup> .
	4	Sem variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas <u>ou</u> resultado de estudo germinativo indisponível (p. ex. probando falecido).	Necessários dois testes positivos e diagnóstico de cancro característico de CMMRD <sup>#</sup> .
Diagnóstico provável (evidência moderada)	5	Uma variante patogénica e outra provavelmente patogénica <u>ou</u> duas variantes provavelmente patogénicas (com confirmação de que estão em <i>trans</i> <sup>1,**</sup> ).	Testes não necessários, se cumprir <a href="#">critérios para teste genético</a> .
	6	Sem variantes patogénicas <u>ou</u> provavelmente patogénicas.	Necessário um teste positivo e diagnóstico de cancro característico de CMMRD <sup>#</sup> .
	7	Variante patogénica ou provavelmente patogénica em heterozigotia <u>ou</u> resultado de estudo germinativo indisponível (p. ex. probando falecido).	Necessários dois testes positivos e: 1) <a href="#">critérios para teste genético</a> ; ou 2) indivíduo <18 anos com características de <a href="#">neurofibromatose tipo 1</a> (sem neoplasias malignas ou antecedentes de pólipos); ou 3) Neoplasia maligna <30 anos

<sup>1</sup>*trans*: variantes no mesmo gene e localizadas em alelos diferentes (uma no alelo materno e a outra no alelo paterno)

<sup>2</sup>ver artigo “*Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group*”, J Med Genet. 2021 Feb; [jmedgenet-2020-107627](#). doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107627.

\*Deve haver confirmação laboratorial de que as variantes estão em *trans*. Se tal não for possível, o indivíduo deve cumprir o critério 3.

\*\* Deve haver confirmação laboratorial de que as variantes estão em *trans*. Se tal não for possível, o indivíduo deve cumprir o critério 6.

#Cancros característicos de CMMRD: glioma ou tumores embrionários do sistema nervoso central diagnosticados <25 anos, neoplasias hematológicas (excluindo linfoma de Hodgkin) <18 anos, adenocarcinoma gastrointestinal <25 anos ou >10 pólipos adenomatosos gastrointestinais <18 anos (após exclusão de síndromes associados a polipose).

### Critérios para teste genético de CMMRD

<b>Critérios para teste genético diagnóstico de CMMRD em doentes com cancro:</b>	
<b>≥3 pontos</b>	
<b>Tumor maligno/pré-maligno: um é obrigatório; se mais de um estiver presente no doente, adicione os pontos</b>	
Carcinoma do espectro da <a href="#">síndrome de Lynch</a> * <25 anos	3 pontos
Adenomas múltiplos de intestino <25 anos e ausência de mutação(ões) nos genes <i>APC</i> ou <i>MUTYH</i>	3 pontos
Adenoma isolado do intestino com displasia de alto grau <25 anos	3 pontos
Glioma de grau III ou IV da OMS <25 anos	2 pontos
Linfoma Não-Hodgkin de linhagem de células T ou tumor neuroectodérmicos primitivo supratentorial <18 anos	2 pontos
Qualquer tumor maligno <18 anos	1 ponto
<b>Características adicionais: opcional; se mais de um dos seguintes estiver presente, adicione os pontos</b>	
Sinal clínico de neurofibromatose tipo 1 e/ou ≥2 manchas hiperpigmentadas e/ou hipopigmentadas com diâmetro >1 cm no doente	2 pontos
Vários pilomatricomas no doente	2 pontos
Um pilomatricoma no doente	1 ponto
Agenesia do corpo caloso ou cavernoma não induzido por terapia no doente	1 ponto
Pais consanguíneos	1 ponto
Deficiência/níveis reduzidos de IgG2/4 e/ou de IgA	1 ponto
Um irmão com carcinoma do espectro da síndrome de Lynch, glioma de alto grau, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentorial ou linfoma Não-Hodgkin	2 pontos
Um irmão com qualquer tipo de tumor maligno infantil	1 ponto
Familiar em 1º (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) com o diagnóstico de síndrome de Lynch	2 pontos
Familiar em 1º (progenitor, irmão ou filho) ou 2º grau (avô, neto, tio, sobrinho ou meio-irmão) ou 3º grau (primos diretos, bisavós ou bisnetos) com carcinoma do espectro da síndrome de Lynch diagnosticado <60 anos	1 ponto

\*Colorretal, endométrio, intestino delgado, ureter, pélvis renal, trato biliar, estômago, bexiga.

OMS: Organização Mundial da Saúde.

### Referência bibliográfica:

J Med Genet. 2021 Feb;jmedgenet-2020-107627. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107627.

J Med Genet. 2014 Jun;51(6):355-65. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.



## Polipose adenomatosa familiar

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *APC*.

### **Critérios de diagnóstico clínico:**

#### Clássica

1. Adenomas colorretais em número  $\geq 100$  aos 25 anos;
2. Podem ocorrer adenomas cumulativos  $< 100$  em idades mais jovens, especialmente se houver história familiar de polipose adenomatosa familiar.

#### Atenuada

1. Adenomas colorretais em número entre 10-100 (média de 30 adenomas) aos 25 anos, frequentemente distribuídos no colon direito;
2. Podem ocorrer  $> 100$  adenomas cumulativos em idades mais velhas ( $\geq 35$ -40 anos).

### Referências bibliográficas:

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>

## Polipose cólica associada ao gene *MUTYH*

Doença de hereditariedade autossômica recessiva causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) bialélicas no gene *MUTYH*.

**Critério de diagnóstico clínico:** Adenomas colorretais em número 20-100 (podem estar presentes múltiplos pólipos serrados, podendo mesmo atingir critérios de [polipose serrada](#)).

### Referências bibliográficas:

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>



## Síndrome de Peutz-Jeghers

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *STK11*.

O **diagnóstico clínico** é estabelecido num indivíduo com  $\geq 2$  das seguintes características:

1.  $\geq 2$  pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal do tipo Peutz-Jeghers;
2. Hiperpigmentação mucocutânea da boca, lábios, nariz, olhos, genitais ou dedos das mãos;
3. História familiar de síndrome de Peutz-Jeghers.

### Referências bibliográficas:

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

Gut. 2010 Jul;59(7):975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>

## Síndrome de polipose juvenil

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *BMPR1A* ou *SMAD4*.

O **diagnóstico clínico** é considerado num indivíduo que cumpra pelo menos um dos seguintes critérios:

1.  $\geq 5$  pólipos juvenis colorretais;
2. Múltiplos pólipos juvenis em todo o trato gastrointestinal;
3. Qualquer número de pólipos juvenis e uma história familiar de polipose juvenil.

### Referências bibliográficas:

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>

## Polipose serrada

O diagnóstico de síndrome de polipose serrada é um diagnóstico clínico e é considerado num indivíduo que cumpra pelo menos um dos seguintes critérios empíricos\*:

1.  $\geq 5$  pólipos serrados\*\* proximais ao reto, todos de tamanho  $\geq 5$  mm, e  $\geq 2$  dos quais de tamanho  $\geq 10$  mm;
2.  $\geq 20$  pólipos serrados de qualquer tamanho distribuídos ao longo do colon, com  $\geq 5$  proximais ao reto.

\* Podem existir outras situações clínicas (por exemplo, doente com 5-10 pólipos serrados de tamanho  $< 1$  cm) com risco aumentado para cancro colorretal e que podem necessitar de avaliação adicional de acordo com a opinião clínica (Gastroenterology. 2017 Jul;153(1):106-112.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.003; Gut. 2010 Sep;59(9):1222-5. doi: 10.1136/gut.2009.200741).

\*\* Qualquer subtipo histológico de lesão/pólipo serrado (pólipo hiperplásico, lesão serrada séssil com ou sem displasia, adenoma serrado clássico ou adenoma serrado não classificado) é incluído na contagem final dos pólipos. A contagem dos pólipos é cumulativa nas várias colonoscopias realizadas.

### Referências bibliográficas:

Endoscopy. 2019 Sep;51(9):877-895. doi: 10.1055/a-0965-0605.

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

## Síndrome de Cowden

Doença de hereditariedade autossómica dominante causada por variantes causais (patogénicas ou provavelmente patogénicas) em heterozigotia no gene *PTEN*.

### Critérios para teste

1. O teste do gene *PTEN* é recomendado para indivíduos com uma probabilidade estimada de  $\geq 3\%$  de serem portadores de uma variante germinativa causal (patogénica ou provavelmente patogénica) no gene *PTEN* quando se usa a seguinte ferramenta *online* “Cleveland Clinic *PTEN* Risk Calculator” (<http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/>);
2. História familiar de síndrome de Cowden;
3. Indivíduos com critérios diagnósticos:  $\geq 3$  critérios *major* (um dos quais tem de ser macrocefalia ou doença de Lhermitte-Duclos ou  $\geq 3$  hamartomas gastrointestinais) ou 2 critérios *major* e 3 critérios *minor*;
4. Indivíduos sem critérios diagnósticos, mas com história pessoal de:
  - a. Doença de Lhermitte-Duclos; ou
  - b. Transtorno do espectro autista e macrocefalia; ou
  - c.  $\geq 2$  triquelemomas comprovados por biopsia
  - d.  $\geq 2$  critérios *major* (um dos quais tem de ser macrocefalia); ou
  - e. 3 critérios *major* (sem macrocefalia); ou
  - f. 1 critério *major* e  $\geq 3$  critérios *minor*; ou
  - g.  $\geq 4$  critérios *minor*.

### Critérios *major*:

1. Cancro da mama;
2. Cancro epitelial do endométrio;
3. Carcinoma folicular da tiroide;
4.  $\geq 3$  hamartomas gastrointestinais (incluindo ganglioneuromas e excluindo pólipos hiperplásicos);
5. Doença de Lhermitte-Duclos (no adulto);
6. Macrocefalia (perímetro cefálico superior ou igual ao percentil 97);
7. Pigmentação macular da glândula do pénis;
8. Lesões mucocutâneas múltiplas:
  - a.  $\geq 3$  triquelemomas (pelo menos um comprovado por biopsia);
  - b. Queratose acral palmoplantar múltipla;
  - c. Papilomatose da mucosa oral multifocal ou extensa;
  - d. Pápulas (frequentemente verrucosas) cutâneas faciais múltiplas.

### Critérios *minor*:

1. Transtorno do espectro autista;
2. Cancro colorretal;
3.  $\geq 3$  acantoses glicogénicas esofágicas;
4.  $\geq 3$  Lipomas;

5. Perturbação do desenvolvimento intelectual/Quociente de inteligência (QI) *borderline* (QI  $\leq 75$ );
6. Carcinoma de células renais;
7. Lipomatose testicular;
8. Carcinoma papilar da tiroide ou variante folicular do carcinoma papilar da tiroide
9. Lesões estruturais da tiroide (por exemplo: adenoma, bócio multinodular);
10. Anomalias vasculares (incluindo múltiplas anomalias intracranianas do desenvolvimento do sistema venoso);
11. Ganglioneuroma ou hamartoma gastrointestinal único.

Referências bibliográficas:

J Natl Compr Canc Netw. 2019 Sep;17(9):1032-1041. doi: 10.6004/jnccn.2019.0044.

AM J Gastroenterol. 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. doi: 10.1038/ajg.2014.435.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>

Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro (Informação genética pessoal e  
informação de saúde) e sua regulamentação Decreto-Lei n.º 131/2014  
de 29 de agosto

<https://dre.pt/application/file/a/624477>

<https://dre.pt/application/file/a/56384668>