



C A P Í T U L O 3

QUANDO A GENÉTICA PREDISPÕE AO CÂNCER: O PAPEL DO *PTEN* NA TUMORIGÊNESE

Maria Luiza Falsoni Giori

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Larissa Campos Vieira Pereira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Paulo Henrique de Souza Freire

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O *PTEN* é um gene supressor tumoral que regula vias de sinalização, e auxilia na estabilidade genômica. Sua mutação ou perda são oncogênicas. **RELATO DE CASO:** Homem, 58 anos, queixas gastrointestinais há 3 meses, perda de peso nos últimos 2 meses, e nódulo anal fixo e endurecido. A mãe do paciente apresenta mutação no gene *PTEN* e câncer de mama, e o irmão, câncer tireoidiano. **RESULTADOS:** Se o paciente possuir mutação no gene *PTEN*, ele terá maiores chances de tumorigênese do que uma pessoa sem a mutação. O paciente possui 94,16% de chances de ter um câncer. **DISCUSSÃO:** A perda de *PTEN* não significa que o paciente desenvolverá um câncer, mas aumenta as chances. O histórico familiar e sintomas indicam câncer colorretal com mutação do *PTEN*. **CONCLUSÃO:** Abordagens diagnósticas e terapêuticas são importantes para o prognóstico favorável, permitindo abordagem personalizada e acompanhamento rigoroso.

Palavras-chave: Câncer 1, Câncer colorretal 2, Gene 3, Mutação 4, *PTEN* 5.

WHEN GENETICS PREDISPOSE TO CANCER: THE ROLE OF *PTEN* IN TUMORIGENESIS

ABSTRACT: INTRODUCTION: *PTEN* is a tumor suppressor gene that regulates signaling pathways and aids in genomic stability. Its mutation or loss is oncogenic.

CASE REPORT: Male, 58 years old, with gastrointestinal complaints for 3 months, weight loss over the past 2 months, and a fixed, hardened anal nodule. The patient's mother has a *PTEN* gene mutation and breast cancer, while his brother has thyroid cancer. **RESULTS:** If the patient has a *PTEN* gene mutation, he will have a higher chance of tumorigenesis than a person without the mutation. The patient has a 94.16% chance of developing cancer. **DISCUSSION:** The loss of *PTEN* does not mean the patient will develop cancer, but it increases the chances. The family history and symptoms indicate colorectal cancer with *PTEN* mutation. **CONCLUSION:** Diagnostic and therapeutic approaches are important for a favorable prognosis, allowing for a personalized approach and rigorous follow-up.

Keywords: Cancer 1, Colorectal cancer 2, Gene 3, Mutation 4, *PTEN* 5.

INTRODUÇÃO

Em 1997, foi descrito um gene supressor de tumor, em que sua proteína regula as vias de sinalização de sobrevivência e proliferação celular¹. Esse gene era a fosfatase homóloga à tensina (*PTEN*), que fica localizada no cromossomo 10, no braço longo, na região 23 e banda 31 (10q23.31)². A proteína codificada por esse gene possui o mesmo nome e é composta por 403 aminoácidos, pesando 43 kDa, organizada em um dímero com dois domínios: um domínio N-terminal catalítico e outro domínio C2, usado para ligação de membrana. Essa proteína é semelhante à superfamília das tirosinas fosfatases, como também à tensina e à auxilina, que são proteínas de membrana que auxiliam na adesão e migração celular. A sua principal função é a fosfatase lipídica, que atua sobre as vias de proliferação celular, principalmente.³

A proteína *PTEN* tem função de fosfatase de especificidade dupla, sendo a primeira a de fosfatase lipídica e a segunda a de fosfatase proteica. A primeira função de fosfatase, conhecida como fosfatase lipídica, ocorre através da conversão do fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) em fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2), atuando assim como um supressor negativo da cascata de sinalização da fosfoinositídeo 3-quinase de classe I (PI3K), que converte PIP2 em PIP3. Pois a PIP3 ativa a cascata de sinalização da serina/treonina-proteína quinase (AKT), que ativa o alvo mecanístico de rapamicina (mTOR). Esses dois produtos ativados pelo PIP3 atuam na regulação da apoptose, proliferação celular, metabolismo, diferenciação e invasão. Assim, ao inibir a atividade da PI3K, através da conversão do PIP3 em PIP2, as vias ativadas por eles também são inativadas, sendo, então, um regulador da tumorigênese.^{3,4}

A segunda função de fosfatase ocorre através da fosfatase da proteína PTEN é conhecida como fosfatase proteica, que é independente da sinalização PI3K-AKT. Visto que, ela possui diversas funções na regulação da adesão celular via focal adhesion kinase 1 (FAK1) e proto-oncogene não receptor de tirosina - proteína quinase (SRC), regulando assim também a migração celular. Outra ação importante da proteína PTEN é a ação nuclear, que auxilia na manutenção da estabilidade genômica e ocorre da seguinte forma: através da associação com as proteínas de centrômero (CENP-C), um componente proteico essencial para a formação do centrômero. Sem a proteína PTEN, esse componente enfraquece e sofre uma quebra extensa no centrômero. Visto que, os centrômeros são uma região dos cromossomos onde há a fixação do cinetocoro para que ocorra a separação cromossômica e das cromátides na divisão celular, com uma quebra extensa nessa região a divisão celular fica prejudicada levando assim à formação de células defeituosas, como também aumenta a instabilidade genômica desses cromossomos.^{2,4,5}

Dessa forma, o gene *PTEN* regula a expressão de uma proteína de reparo do DNA, que reduz a incidência de quebras espontâneas na fita dupla (DSBS) e auxilia no reparo, evitando assim que tenha uma modificação no DNA. Essas duas associações auxiliam para que o DNA mantenha sua integridade e estabilidade. Outra ação genômica da proteína PTEN é através da parada do ciclo celular em G1, pois impede a localização das ciclinas, impedindo a progressão do ciclo. Essas duas formas de ação genômica ainda estão sendo estudadas, sendo, então, o principal meio de supressão tumoral a via da fosfatase lipídica, que atua suprimindo a cascata de sinalização do PI3K, uma via que atua na proliferação celular, apoptose, metabolismo, diferenciação e invasão.^{4,5}

O gene *PTEN* possui uma vasta importância na supressão de tumores com suas múltiplas formas de ação. Logo, sua expressão deve ser estritamente regulada para que mantenha suas funções funcionando. Para isso, existem alguns mecanismos de regulação que atuam em níveis transcricionais, pós-transcricionais e pós-traducionais.^{2,3}

A regulação transcripcional atua sobre o promotor do gene *PTEN* no cromossomo 10 e pode ser regulada positivamente ou negativamente através dos fatores de transcrição, que atuam conforme os tipos celulares e os estágios em que as células se encontram. Os reguladores positivos incluem principalmente a proteína de resposta de crescimento precoce 1 (EGFR-1) e a proteína tumoral 53 (*Tp53*). Eles se ligam diretamente à região promotora do *PTEN*, promovendo a sua transcrição, o que aumenta os níveis de proteínas produzidas. Os principais reguladores negativos são a via Ras/raf/MEK/ERK e o fator nuclear kappa B, que se ligam a alguma outra proteína ou sequestram algum coativador da via, inibindo a transcrição do gene *PTEN*, diminuindo assim a quantidade de proteínas disponíveis. Outra forma de

regulação negativa da transcrição é a regulação através da metilação do promotor, também chamada de silenciamento epigenético. As histonas se associam à região do promotor, o que impede a leitura do gene. Esse tipo de regulação ocorre mais frequentemente nas ilhas de citosina ligada à guanina por ligação fosfodiéster (ilhas CpG), inibindo assim a transcrição genética e, consequentemente, a produção de proteínas.^{2,3}

Assim, qualquer alteração nesses mecanismos de regulação causa um desequilíbrio na quantidade de *PTEN* disponível, diminuindo assim sua ação como supressora de tumor, o que favorece, então, a tumorigênese.³

As irregularidades na transcrição do gene *PTEN* e na sua proteína formada, causam diversas síndromes ou tumores esporádicos, sendo que a característica principal e comum de todas elas é a presença de neoplasias causadas pela não supressão da PI3K, o que promove uma desregulação na proliferação e no metabolismo celular. As síndromes causadas pela alteração em *PTEN* são: Síndrome de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e Síndrome de Proteus. A síndrome de Cowden é uma doença autossômica dominante, com predomínio de hematomas benignos e malignos, sendo 1 a cada 200.000 indivíduos comprometidos. O trato gastrointestinal é o mais acometido na doença, com a presença de pólipos neoplásicos.^{6,7,8}

As pessoas afetadas também apresentam riscos para câncer de tireoide, mama, endométrio, renal e glioma. Também pode apresentar alterações vasculares, sendo que 80% dos casos são mutações em *PTEN*. A doença de Lhermitte-Duclos é uma variante da síndrome de Cowden, que possui como característica principal um câncer cerebelar. A síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba é uma doença caracterizada por macrocefalia, hematomas, hemangiomas, lipomas e atraso no desenvolvimento, sendo que 60% dos casos são causados por mutações em *PTEN*. A síndrome de Proteus é caracterizada por um crescimento anormal, descrito como em mosaico pós-natal, em que há o crescimento pregressivo, assimétrico e desproporcional, sendo que 20% dos casos são de acometimento da *PTEN*.^{6,7,8}

Outras possíveis doenças são os tumores esporádicos de mama, pulmão, pancreático, colorretal, leucemia e melanoma, sendo que o aparecimento desses cânceres causados por alterações em *PTEN* varia de 5% até 60%. Logo, as alterações de *PTEN* podem causar diversas alterações fisiológicas no indivíduo, por isso a necessidade de mantê-la em homeostasia.⁹

RELATO DE CASO

J.S., homem de 58 anos, pardo, com 1,80 m de altura e 95 kg, apresentou-se com queixa de dor abdominal intermitente e distensão, associada a alterações no hábito intestinal, com episódios de diarreia seguidos de constipação, além de presença de sangue nas fezes, sintomas persistentes por cerca de três meses. Também relatou perda de peso não intencional de aproximadamente 7 kg nos últimos dois meses. O paciente não possui histórico prévio de doenças digestivas significativas ou intervenções cirúrgicas. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer tireoidiano em seu irmão, aos 50 anos, e câncer de mama em sua mãe, diagnosticada aos 60 anos. A investigação genética da mãe revelou a presença de uma mutação no gene *PTEN*. Ao exame físico, o paciente estava em bom estado geral, porém apresentava leve dor à palpação no quadrante inferior esquerdo do abdômen. O toque retal evidenciou um nódulo fixo e de consistência endurecida na região anal.

RESULTADOS

Pode-se iniciar a construção dos resultados a partir do heredograma do paciente que está sendo estudado (Figura 1) que tem como objetivo esquematizar os principais achados em sua família para que se possa analisar o histórico genético envolvido e seus possíveis diagnósticos para que se possa ter o melhor aproveitamento do aconselhamento genético. O heredograma foi feito através da plataforma invitae.¹⁰

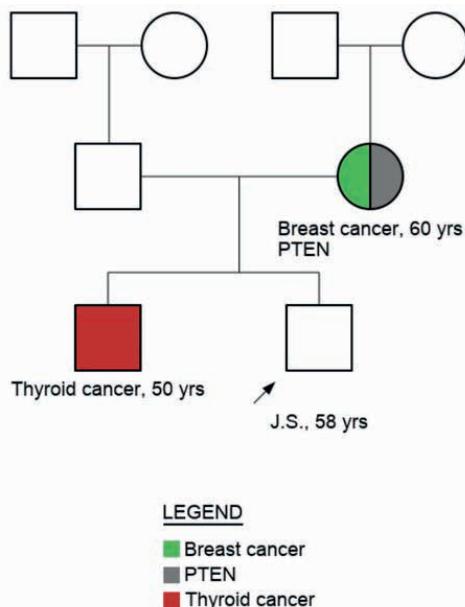


Figura 1 - Heredograma do paciente J.S. O paciente ainda não possui diagnóstico de câncer e também não foi testado para a mutação em *PTEN*, mas o irmão possui câncer de tireoide e a mãe possui câncer de mama com mutação em *PTEN*. *Breast cancer* - Câncer de mama; *Thyroid cancer* - Câncer de tireoide; *YRS* - Anos.¹⁰

Para a avaliação dos riscos e da mutação potencial a ser investigada, correspondente à alteração no gene *PTEN* previamente identificada na mãe do paciente, foram empregadas ferramentas especializadas em análise, dentre as quais se destacam o *ClinRisk (QCancer)*¹² e o *ASK2ME*.¹¹

ASK2ME

Essa ferramenta estima os riscos de desenvolvimento de diversos tipos de câncer dos 58 até os 85 anos do paciente, os dados são obtidos através de quadros e gráficos onde se faz comparações do paciente com a mutação genética e de pessoas que não possuem a mutação de desenvolver os tipos de câncer. Com isso, foi visto que o paciente tem chances que aumentam progressivamente com a idade, de possuir câncer renal, que começa com 8,05% e vai até 33,95% (Figuras 2 e 3) de desenvolver esse tipo de câncer, câncer de tireoide que se inicia com 3,02% e vai até 7,55% (Figuras 4 e 5), melanoma que vai de 1,17% até 4,16% de chances (Figuras 6 e 7) e câncer colorretal que vai de 1,3% a 5,1% de chances de desenvolver (Figuras 8 e 9), todos os resultados são comparados com pessoas normais, que não possuem mutação no gene *PTEN* em desenvolver esses tipos de câncer e em todos eles vemos que o paciente J.S tem maiores chances.¹¹

PTEN Kidney risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	8.05	0.25
68	16.08	0.57
73	22.89	0.92
78	28.35	1.26
83	32.59	1.53
85	33.95	1.61

Figura 2 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de câncer renal dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de desenvolver o câncer de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de desenvolvimento do câncer de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer renal. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

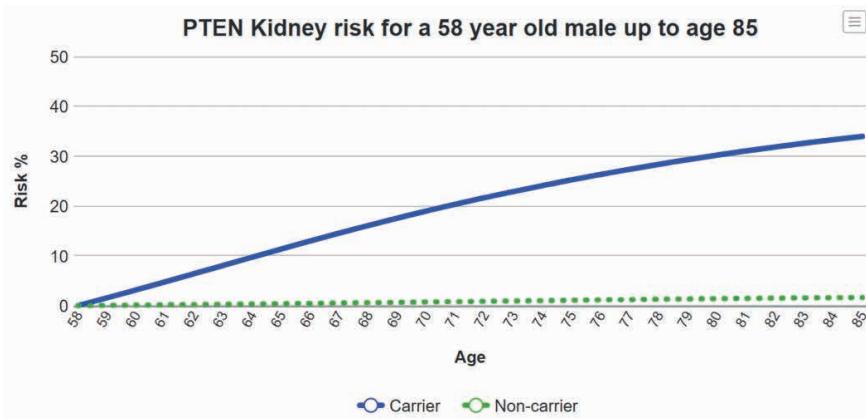


Figura 3 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer renal dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* mutado (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Thyroid risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	3.02	0.07
68	5.95	0.15
73	7.41	0.23
78	7.48	0.29
83	7.53	0.33
85	7.55	0.35

Figura 4 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de câncer de tireoide dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer de tireoide. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

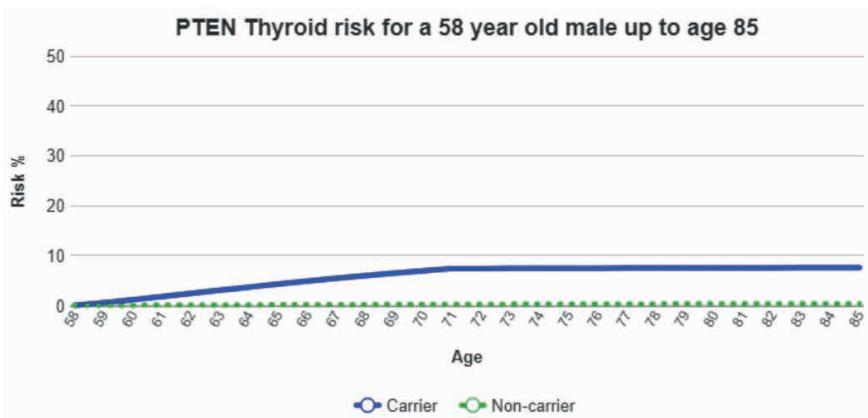


Figura 5 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer de tireoide dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Melanoma risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	1.17	0.44
68	1.98	1.04
73	2.75	1.77
78	3.55	2.51
83	4.28	3.19
85	4.53	3.43

Figura 6 - Quadro comparativo relacionado ao desenvolvimento de melanoma dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de desenvolver o câncer de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de desenvolvimento do câncer de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer de tireoide. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

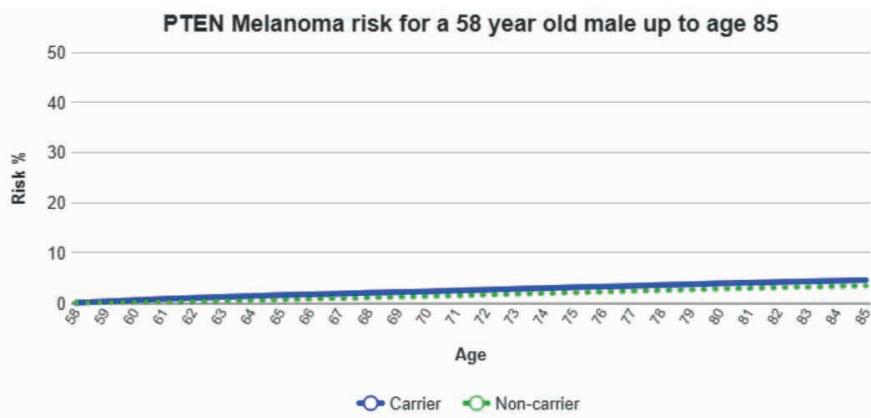


Figura 7 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de melanoma dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

PTEN Colorectal risk for a 58 year old male up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
63	1.3	0.49
68	2.16	1.14
73	3.03	1.92
78	3.94	2.74
83	4.8	3.52
85	5.1	3.79

Figura 8 - Quadro comparativo relacionada ao desenvolvimento de câncer colorretal dos 58 aos 85 anos em pessoas com mutação em *PTEN* e em pessoas que não carregam a mutação. A primeira coluna representa os riscos de uma pessoa portadora da mutação em *PTEN* e a segunda coluna os riscos de uma pessoa não portadora da mutação em *PTEN* de desenvolver câncer colorretal. Carrier - carrega a mutação; Non - carrier - Não carrega a mutação. Fonte: Ask2Me.¹¹

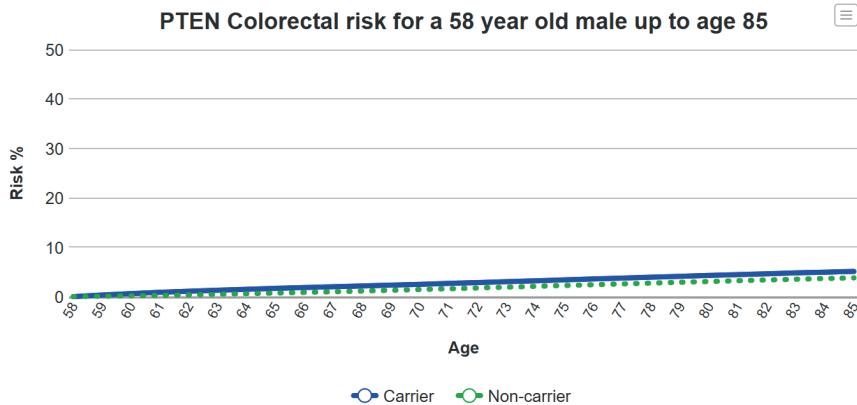


Figura 9 - Gráfico do risco comparado de desenvolvimento de câncer colorretal dos 58 aos 85 anos em pessoas com *PTEN* (linha contínua azul) e pessoas que não carregam a mutação (Linha pontilhada verde). Age - Idade; Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco. Fonte: Ask2Me.¹¹

A ferramenta também fornece um gráfico comparativo com todos os cânceres associados à mutação em *PTEN* e seus riscos de desenvolvimento, sendo que eles também possuem a comparação com pacientes sem a mutação genética (Figura 10)¹¹

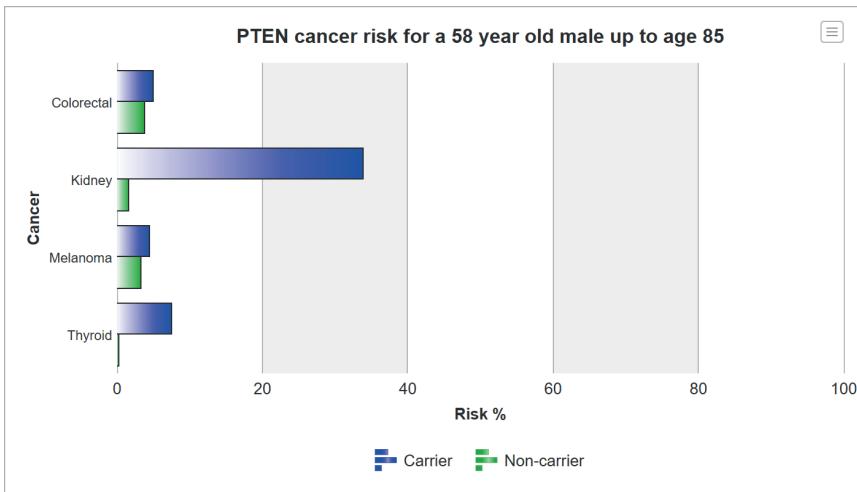


Figura 10 - Gráfico em barras de comparação de desenvolvimento de câncer, a partir dos 58 anos até os 85, de pessoas portadoras da mutação *PTEN* e de pessoas não portadoras da mutação. O gráfico compara os riscos de desenvolvimento de câncer renal, de tireoide, colorretal e melanoma em pessoas que possuem a mutação em *PTEN* (barra azul) em pessoas não portadoras da mutação (barra verde). Carrier - Carrega a mutação; Non - Carrier - Não carrega a mutação; Risk - Risco; Thyroid - Tireoide; Kidney - Rim; Colorectal - Colorretal. Fonte: Ask2Me.¹¹

ClinRisk (QCancer)

Nessa ferramenta, os riscos de desenvolvimento de diversos cânceres foram avaliados, esses ainda não diagnosticados, pelos próximos 10 anos do paciente J.S. Assim, se obteve que o paciente, com os sintomas relatados, apresenta 94,16% de chances de ter um câncer não diagnosticado, sendo destas 90,69% de chances de ter um câncer colorretal, 0,88% de chances de ser câncer pancreático, 0,32% de chances de ser leucemia, 0,17% de chances e ser câncer gastro-esofágico, 0,11% de chances de ser cancer de prostata, 0,07% de ser cancer de figado, 0,01% de chances ser cancer renal, 0% de câncer testicular e 1,91% de chances de ser outros cânceres, com isso o paciente tem 5,84% de não possuir um câncer com esses sintomas (Figura 11), ou seja, isso significa que de 100 pessoas 94 possuem câncer não diagnosticado com esses sintomas e 4 não possuem (Figura 12).¹²

Cancer	Type	Risk
No cancer		5.84%
Any cancer		94.16%
	colorectal	90.69%
	other	1.91%
	pancreatic	0.88%
	blood	0.32%
	gastro-oesophageal	0.17%
	prostate	0.11%
	lung	0.07%
	renal tract	0.01%
	testicular	0%

Figura 11 - Quadro de riscos de possuir câncer não diagnosticado ou não. *No cancer* - Não possuir cancer; *Any cancer* - Possuir cancer; *Colorectal* - Colorretal; *Other* - Outros; *Pancreatic* - Pancreático; *Blood* - Sangue; *Gastro-oesophageal* - Gastro-esofágico; *Prostate* - Próstata; *Lung* - Fígado; *Renal tract* - Trato renal; *Risk* - Risco; *Type* - Tipo. Fonte: QCancer.¹²

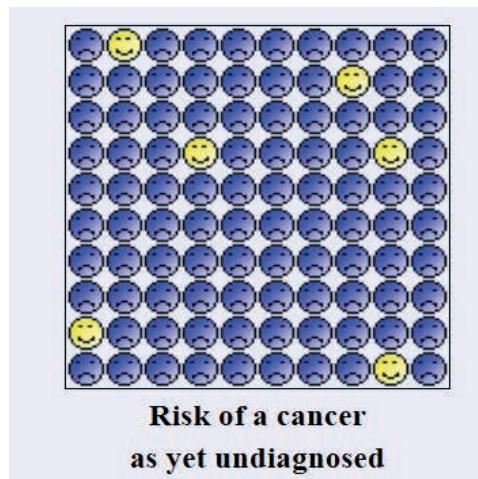


Figura 12 - Risco de possuir um câncer não diagnosticado. O quadrado representa 100 pessoas, que possuem os sintomas do paciente, desses 100, 94 possuem câncer (Caras azuis tristes) e 4 não possuem (caras amarelo felizes). *Risk of cancer as yet undiagnosed* - Risco de possuir câncer não diagnosticado. Fonte: QCancer.¹²

DISCUSSÃO

O *PTEN* é um gene supressor de tumor que é perdido em uma gama de cânceres humanos, e essa perda pode ocorrer através de mutações somáticas, silenciamento do gene ou através de mecanismos epigenéticos. Essas alterações que levam a perda podem ocorrer em somente um dos cromossomos e isso é suficiente para desequilibrar os mecanismos regulados pelo gene e desenvolver neoplasias, por esse motivo o gene tem suas regulações muito bem estabelecidas. Assim, a perda do *PTEN* leva ao aparecimento de câncer devido a produção de uma proteína não funcional ou ausente levando ao crescimento celular descontrolado⁹.

As principais alterações são as mutações somáticas que ocorrem em todos os nove exons de *PTEN* e elas incluem mutações missense, nonsense de sítio de splicing, deleções, inserções ou grandes deleções, sendo que os exons mais envolvidos no desenvolvimento de câncer são os exons 5, 7 e 8. A mutação não prediz que o paciente terá algum tipo de câncer, mas aumenta seus riscos para o desenvolvimento de algumas neoplasias, sendo elas: câncer de mama, câncer de tireoide, câncer renal, câncer de endométrio, caso o paciente fosse do sexo feminino, e câncer colorretal (Quadro 1), esses cânceres são típicos de cânceres de síndromes hereditárias em que tem o início precoce, bilateral e multifocal.⁸

Quadro 1 - Riscos de desenvolvimento de câncer e diretrizes de conduta e vigilância. Na primeira coluna do quadro se tem os tipos de cânceres analisados, na segunda coluna as porcentagem de risco de desenvolvimento dos tipos de cancer da população em geral, na terceira coluna há as porcentagem de risco de desenvolvimento dos tipos de câncer se tiver a mutação em *PTEN* e na quarta coluna há as diretrizes de conduta baseadas no NCCN de 2019. *SEER* - Surveillance, Epidemiology, and End Results (Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais); *PHTS* - *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (Síndrome do Tumor Hamartoma associado ao *PTEN*). Quadro adaptado do artigo Yehia,L., Keel, E. & Eng, C.⁸

Órgão ou sistema de órgãos	Risco de câncer populacional (SEER)	Risco de câncer ao longo da vida em PHTS	Diretrizes de triagem/cirúrgicas
Mama	12%	67-85%	<ul style="list-style-type: none"> > 18 anos: Conscientização sobre as mamas e autoexame; relatar as alterações ao profissional de saúde > 25 anos: Exame clínico das mamas a cada 6-12 meses > 30-35 anos: Mamografia anual com tomossíntese e ressonância magnética das mamas com contraste A partir da idade do diagnóstico em adultos: Discutir a mastectomia, conforme necessário
Tireoide	1%	6-38%	A partir da idade do diagnóstico (incluindo a infância): Ultrassonografia anual da tireoide
Renal	1,6%	2 - 34%	A partir dos 40 anos: ultrassonografia renal a cada 1-2 anos
Endométrio	2,6%	21 - 28%	<p>Gestão personalizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incentivar a educação do paciente e a resposta rápida aos sintomas (por exemplo, sangramento anormal) Considerar a triagem por biópsia endometrial a cada 1-2 anos Ultrassonografia transvaginal em mulheres na pós-menopausa a critério do médico e conforme necessário Discutir a histerectomia após a conclusão da gravidez e conforme necessário
Côlon	5%	9 - 17%	A partir dos 35 anos (a menos que sintomático): Colonoscopia a cada 5 anos; mais frequentemente se o paciente for sintomático ou se forem encontrados pólipos
Dermatológico	2%	2 - 6%	A partir da idade do diagnóstico: Por recomendação do médico, considere avaliação psicomotora em crianças; ressonância magnética cerebral se sintomática

Como visto no Quadro 1, os pacientes que possuem mutação em *PTEN* possuem riscos aumentados para alguns cânceres com aparecimento precoce, para se avaliar é necessário um bom exame físico e histórico familiar.⁸

No caso de J.S tem-se que ele possui dor abdominal intermitente com distensão, perda de peso sem motivos, alterações no hábito intestinal com episódios de diarreia seguidos de constipação, com a presença de sangue nas fezes. Somente com esses sintomas é possível avaliar os riscos dele possuir um câncer não diagnosticado, o que é visto na figura 11, em que o paciente possui 94,16% de chances de possuir um câncer, e desses, 90,69% das chances são de ser um câncer colorretal. Avaliando o histórico familiar, figura 1, temos que a mãe possui câncer de mama com mutação em *PTEN* e que o irmão possui um câncer de tireoide, esses dois tipos de câncer possuem risco aumentado para quem tem mutação em *PTEN*, a mãe possui essa mutação e possivelmente passou para os dois filhos aumentando os riscos deles desenvolverem os cânceres já que apenas um dos genes mutados já é capaz de aumentar essa porcentagem.^{3,14}

Em comparação com os dados do Quadro 1 com as Figuras 2, 3, 4 e 5 podemos perceber que para o paciente J.S o câncer de maior risco é o renal em vez do tireoidiano como no Quadro 1 traz. Os mecanismos de como as mutações em *PTEN* causam especificamente esses dois tipos de câncer ainda são pouco estudadas, mas se sabe que ocorre através da falta da sua atividade de fosfatase lipídica⁽¹³⁾. No paciente podemos perceber que a reta de câncer renal é uma reta crescente com o passar dos anos, aumentando consideravelmente o risco de câncer renal com o avançar da idade, pois há somatória de fatores de risco, já que a idade avançada também aumenta os riscos de câncer renal devido que com a idade as células renais já estão em senescênci a que aumenta os riscos de se desenvolver câncer. A análise desses riscos é importante para avaliação de conduta e rastreio dos tipos de câncer que J.S pode desenvolver com o tempo.¹⁴

Além disso, levando em consideração os dados apresentados nas figuras 6, 7 e 10, o melanoma, apesar de apresentar um dos menores aumentos de risco de desenvolvimento na presença da mutação de *PTEN* se comparados aos outros, possui cerca de 30-60% dos seus casos com o envolvimento da mutação desse gene, ainda que a forma como ele faz isso não esteja tão bem esclarecida. A perda do *PTEN* também se relaciona com uma menor eficácia nos tratamentos para o melanoma, o que faz com que pacientes com a mutação encontrem mais dificuldade para combater o problema do que aqueles que não a possuem¹³. O paciente J.S. não apresenta sintomas de melanoma, o que associado com a baixa variação na chance de desenvolvimento da doença, nos leva a concluir que ele não a possui, ainda que tenha uma chance maior de desenvolver do que quem não apresenta a mutação.⁸

Uma outra neoplasia que também está associada à mutação do gene é o câncer de colorretal. Cerca de 60-70% dos cânceres de colorretal estão associados a perda da via de sinalização *PI3K/AKT*, regulada pelo *PTEN*¹⁵. Como discutido, este gene é capaz de suprimir o crescimento do câncer e sua inativação resulta na desregulação do crescimento proliferativo das células e na tumorigênese. Levando em consideração tais aspectos aliados aos sintomas que o paciente apresenta, como a dor abdominal intermitente, desregulação crônica no hábito intestinal e hematoquezia, além da perda de peso não intencional e a identificação do nódulo no toque retal, típicos do câncer de colorretal, há um forte indicativo de que esse seja o diagnóstico de J.S. Foi observado uma diferença de 5 anos na sobrevida de pacientes com câncer de colorretal que apresentavam ou não a perda de *PTEN*, havendo uma resposta menos eficiente ao tratamento daqueles com o gene mutante, mas essa relação foi mais evidente nos pacientes que apresentavam metástase do que aqueles que possuíam o tumor primário.¹³

Levando em consideração a menor efetividade do tratamento dos pacientes com o gene *PTEN* mutado¹³, recomenda-se a investigação da mutação no gene *PTEN* em J.S., devido ao quadro clínico e histórico familiar que ele apresenta, com o objetivo de oferecer a ele um tratamento mais efetivo. Com o resultado do teste, deve ser realizado um aconselhamento genético com J.S a fim de informá-lo a respeito dos possíveis riscos aumentados de cânceres de rim, tireóide, colorretal e melanoma a que está exposto caso tenha o gene *PTEN* alterado e explicar a possibilidade de seu irmão também ter a mutação, dada a HF de câncer de tireoide que, assim como o colorretal, possui maior incidência entre os portadores da mutação em *PTEN* e tendo explicado isso, orientar a respeito das estratégias de vigilância e exames periódicos, como colonoscopias anuais e ultrassonografias renal e tireoidiana, bem como sugerir que seu irmão também realize o teste e o aconselhamento genético.^{13, 14}

Além da investigação e aconselhamento genético a respeito do gene *PTEN*, considerando a alta probabilidade dele possuir algum tipo de câncer, principalmente colorretal, e os sintomas que apresenta, fazem-se necessários colonoscopia diagnóstica com biópsia de possíveis lesões e exames laboratoriais, como hemograma completo, perfil bioquímico e dosagem de monitoramento de antígeno carcinoembrionário (CEA) além de tomografia computadorizada de abdome e pelve com contraste, necessária para avaliar a extensão da doença, podendo ser complementada por ressonância magnética em casos de suspeita de invasão local.¹⁴

Feito isso, será possível confirmar ou não o câncer colorretal. Caso seja confirmado, a conduta inicial será cirúrgica, com colectomia segmentar e análise de ao menos 12 linfonodos. Esta análise será essencial para a decisão do tipo de conduta a ser adotada pós operatório, dado que para pacientes com tumores que apresentam deficiência no reparo por MMR (dMMR/MSI-H) a imunoterapia com inibidores de

checkpoint imunológico pode ser uma estratégia eficaz. Já para tumores pMMR/MSS (microssatélite estável), a decisão sobre a necessidade de quimioterapia adjuvante será baseada nos fatores de risco, incluindo a presença ou não de tumores nos linfonodos e a extensão tumoral.¹⁴

Regimes à base de FOLFOX (5-FU, leucovorin e oxaliplatina) ou CAPEOX (capecitabina + oxaliplatina) são os mais recomendados. Já nos casos de doença avançada ou metastática, a abordagem envolverá quimioterapia sistêmica associada ou não a terapias-alvo, dependendo do perfil molecular do tumor, visto que, pacientes com mutação em *PTEN* podem apresentar ativação anormal da via PI3K/AKT, o que poderia impactar a resposta terapêutica. Portanto, os inibidores desta via devem ser considerados caso o tumor apresente resistência aos tratamentos convencionais.¹⁴

Após o tratamento J.S. deverá ser submetido a um protocolo de vigilância oncológica, com colonoscopia no primeiro ano, seguida de exames periódicos a cada três a cinco anos, a depender dos achados iniciais. Além disso, também precisará passar por tomografia computadorizada, bem como o CEA para detecção precoce de possíveis recidivas¹⁴. Esse monitoramento, além do C.A colorretal, deve ser feito também para câncer renal, melanoma e câncer de tireoide, conforme evidenciado pelos modelos de risco analisados previamente. Para isso, deve incluir ultrassonografia renal periódica, avaliação dermatológica regular e ultrassonografia de tireoide anual, permitindo diagnóstico precoce de outras neoplasias potencialmente associadas à sua genética.¹⁴

CONCLUSÃO

A análise do gene *PTEN* e sua relação com o desenvolvimento de diversas neoplasias ressalta a importância do seu papel como supressor tumoral e regulador de processos celulares essenciais. Alterações nesse gene estão associadas a síndromes hereditárias e tumores esporádicos, aumentando significativamente o risco de cânceres como renal, aumentado em 33,95%, tireoidiano, aumentado em 7,55%, melanoma, aumentado em 4,53%, e colorretal, aumentado em 5,1%. Esse é o caso do paciente J.S., que, diante dos achados clínicos e do histórico familiar sugestivo, necessitou de testagem para mutação em *PTEN* para o direcionamento do manejo clínico. A alta probabilidade de câncer colorretal, 90,69%, associada aos sintomas e aos exames preditivos, reforça a urgência de uma abordagem diagnóstica e terapêutica rápida. Essa abordagem deve incluir colonoscopia, exames laboratoriais e, se confirmado o diagnóstico, estratégias terapêuticas adequadas ao perfil molecular do tumor.

Além disso, há evidências quanto às importâncias da personalização da medicina e da vigilância contínua de todos os cânceres que ele possa desenvolver, além da vigilância mais rígida com o possível câncer de colorretal e sua metástase.

Dessa forma, esse estudo reforça a importância da integração entre genética e oncologia na prática clínica, uma vez que sem os estudos genéticos seria impossível tratar o câncer da maneira personalizada mais eficiente para cada paciente.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Informe se esta pesquisa possui vinculação a algum programa de pós-graduação.

REFERÊNCIAS

- 1 - Chen, C., Chen, J., He, L., & Stiles, B. (2018). PTEN: Supressor de Tumor e Regulador Metabólico. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>.
- 2 - Brito, M., Goulielmaki, E., & Papakonstanti, E. (2015). Focus on PTEN Regulation. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00166>.
- 3 - Álvarez-García, V., Tawil, Y., Wise, H., & Leslie, N. (2019). Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity.. *Seminars in cancer biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2019.02.001>.
- 4 - Jamaspishvili, T., Berman, D., Ross, A. et al. Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15, 222–234 (2018). <https://doi-org.ez43.periodicos.capes.gov.br/10.1038/nrurol.2018.9>.
- 5 - Liu, A., Zhu, Y., Chen, W., Merlino, G., & Yu, Y. (2022). PTEN Dual Lipid- and Protein-Phosphatase Function in Tumor Progression. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14153666>.
- 6 - Eng, C. (2003). PTEN: One Gene, Many Syndromes. *Human Mutation*, 22. <https://doi.org/10.1002/humu.10257>.
- 7 - Blumenthal, G., Dennis, P. PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 16, 1289–1300 (2008). <https://doi-org.ez43.periodicos.capes.gov.br/10.1038/ejhg.2008.162>.

- 8 - Yehia, L., Keel, E., & Eng, C. (2020). The Clinical Spectrum of PTEN Mutations.. *Annual review of medicine*. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052218-125823>.
- 9 - Milella, M., Falcone, I., Conciatori, F., Incani, C., Del Curatolo, A., Inzerilli, N., Nuzzo, C., Vaccaro, V., Vari, S., Cognetti, F., & Ciuffreda, L. (2015). PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00024>.
- 10 - George Sean. Invitae [Internet]. 2010 . Available from: <https://www.invitae.com/>.
- 11 - Bayes Mendel Lab, Hughes Lab. ASK2ME [Internet]. 2016. Available from: <https://ask2me.org/>.
- 12 - Hippisley-Cox Julia, Coupland Carol. QCancer [Internet]. 2013. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
- 13 - Knobbe, C., Lapin, V., Suzuki, A. et al. The roles of PTEN in development, physiology and tumorigenesis in mouse models: a tissue-by-tissue survey. *Oncogene* 27, 5398–5415 (2008). <https://doi.org/10.1038/onc.2008.238>.
- 14 - Harrison, H., Thompson, R., Lin, Z., Rossi, S., Stewart, G., Griffin, S., & Usher-Smith, J. (2020). Modelos de predição de risco para câncer renal: uma revisão sistemática. *European Urology Focus* , 7, 1380 - 1390. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.06.024> .
- 15 - Liu, J., Ke, F., Chen, T., Zhou, Q., Weng, L., Tan, J., Shen, W., Li, L., Zhou, J., Xu, C., Cheng, H., & Zhou, J. (2020). MicroRNAs that regulate PTEN as potential biomarkers in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146, 809-820. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03172-3>.
- 13 - Copija, A., Waniczek, D., Walkiewicz, K., Głogowski, Ł., Augustyniak, H., & Nowakowska-Zajdel, E. (2016). PTEN – clinical significance in colorectal cancer. , 6, 86-90. <https://doi.org/10.5604/20828691.1207995>.
- 14 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Colon Cancer, version 1.2025. www.nccn.org/guidelines . 2/26/2025