

ONCOLOGIA MOLECULAR



O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico, segundo o Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde.

Devido aos avanços em nossa capacidade de sequenciar e entender o genoma humano, as descrições tradicionais de câncer estão sendo substituídas por uma nova estrutura de classificação que se concentra nas anormalidades genéticas e nos distúrbios moleculares dos tumores malignos. Essa transformação conceitual tem o potencial de alterar categorias diagnósticas, aprimorar estratégias de tratamento, permitir detecção e prevenção precoces e melhorar os resultados para pacientes com câncer. Essa abordagem da medicina de precisão ao câncer já levou a novos tratamentos adaptados às anormalidades moleculares específicas que causam câncer em pacientes individuais.

O diagnóstico molecular faz parte da Medicina Laboratorial, com a detecção de moléculas biológicas individuais. O potencial das ferramentas genéticas moleculares foi inicialmente reconhecido por oncohematologistas, uma vez que translocações cromossômicas específicas podem ajudar significativamente no diagnóstico de várias leucemias e linfomas (Fey e Wainscoat, 1988). O surgimento de aplicações práticas de oncologia molecular é atribuído em grande parte ao desenvolvimento de métodos de análise molecular fáceis de usar. A invenção do PCR (reação em cadeia de polimerase) levou a um enorme avanço no teste clínico de DNA: técnicas baseadas em PCR requerem instrumentação e infraestrutura relativamente simples, utilizam quantidades apenas minúsculas de material biológico e são altamente compatíveis com a rotina clínica.

O Sequenciamento de Nova Geração (NGS) é um método revolucionário que consiste no conjunto das mais modernas técnicas para a identificação das sequências de ácidos nucleicos (DNA e RNA), oferecendo ilimitadas possibilidades de aplicação, proporcionando diversos avanços na medicina com resultados rápidos e confiáveis.

O MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) é um método que detecta perda (deleção) ou ganho (duplicação) de material genético. Utilizado para avaliar regiões específicas associadas a alguma condição genética.

Podemos agrupar os diagnósticos moleculares em segmentos relacionados a sua utilização na medicina do câncer:

Diagnóstico Molecular na Oncologia

1. Câncer Hereditário	2. Marcadores Preditivos	3. Fragmentos de Tumores Circulantes	4. Carcinomas com origem primária desconhecida
Métodos: PCR (mutações recorrentes); Análise de gene simples (Sequenciamento de Sanger, MLPA), Painéis multigenes (NGS), Sequenciamento de exoma total	Métodos: DNA, RNA, proteínas, células, lâminas teciduais, PDXs	Métodos: CTCs, ctDNA, RNA, Proteínas	Métodos: Marcadores simples, ensaios integrativos
Utilidade Pacientes com Câncer: Risco de segunda neoplasia; escolha de tratamento	Alvos moleculares: HER2, EGFR-MTU, BRAF-MUT, ALK, ROS	Utilidade Pacientes com Câncer: Controle de erradicação do Tumor; Monitorização da doença residual mínima; escolha de tratamento	Marcadores Tecido específicos: RNA, proteínas
Utilidade indivíduos sem Câncer: Identificação de indivíduos com risco	Fenótipos tumorais: MSI-H, BRCA, carga da mutação	Utilidade indivíduos sem Câncer: Diagnóstico precoce	Marcadores Tumor específico: Pontos de mutação, Rearranjos gênicos, número de variações

- 1. Os testes para síndromes de câncer hereditário são usados rotineiramente tanto para identificação de pessoas em risco quanto para personalização do tratamento sistêmico;
- 2. Os testes preditivos envolvem a análise de alvos de drogas individuais ou a identificação de fenótipos tumorais específicos, que auxiliam na escolha de medicamentos anticancerígenos;
- 3. São testes de monitoramento de doenças malignas, que pode ser realizado através da detecção molecular de fragmentos residuais do tumor;
- 4. São testes de mutação e análise de RNA para o diagnóstico de cânceres de local primário desconhecido.

Nos segmentos **Câncer Hereditário** e **Marcadores Preditivos** os testes moleculares se tornaram parte do gerenciamento padrão do paciente. A identificação de indivíduos com **câncer hereditário** é hoje uma prática diária em oncologia clínica. E nos **marcadores preditivos** há uma série de testes, que ajudam a selecionar o tratamento mais eficaz com base em características moleculares de tecidos tumorais ou alguns outros parâmetros biológicos da doença maligna.

Câncer Hereditário

As síndromes de câncer hereditário compõem um grupo de defeitos genéticos, que tornam a sua presença altamente significativa para o risco de câncer, o que permite organizar intervenções diagnósticas e preventivas nos portadores de **mutações germinativas**. As mutações germinativas são mutações herdadas, via células germinativas, que fazem com que esses genes não executem suas funções corretamente, o que permite que as células escapem dos controles normais de crescimento e se dividam incontrolavelmente, formando o tumor.

Os **cânceres hereditários** podem ter aparência clínica peculiar, como início precoce, presença de múltiplas neoplasias e preferência em relação a determinado padrão histológico.

Os exames genéticos germinativos são aqueles que determinam a predisposição de uma pessoa vir a desenvolver um câncer, ou seja, através da amostra de sangue ou saliva é possível identificar se a pessoa possui alguma mutação de origem hereditária. No câncer hereditário a mutação que causa a doença está presente em todas as células do corpo do paciente, por isso, exames para detecção desse tipo de câncer são realizados com amostra de DNA do sangue, mucosa bucal, saliva ou qualquer outro tecido.

Os exames genéticos para o câncer hereditário geralmente usam a metodologia NGS (Painéis de NGS e Sequenciamento Individual de Gene) e de MLPA.

Já as mutações somáticas são as mutações adquiridas nas células somáticas (todas do corpo com exceção das que originam os óvulos e os espermatozoides), e resultam de danos acumulados no DNA ao longo da vida. Ainda são a causa mais comum de Câncer. Os exames genéticos somáticos são baseados na análise genética da amostra do tumor para identificar as mutações somáticas presentes nele. É conhecido como perfil molecular de biomarcadores oncológicos ou perfil molecular do tumor e pode ser realizado através de uma biópsia do tumor ou por biópsia líquida, realizada com amostra de sangue. O resultado do exame é importante para compreender o prognóstico do paciente e para a escolha de terapias específicas direcionadas ao perfil genético do tumor. Os principais testes genéticos para tratamento de câncer esporádico são de painéis de NGS.

Principais Exames Genéticos para Câncer Hereditário

EXAME	PARA QUE SERVE	MÉTODO	CÓDIGO AFIP
Mini Painel de Mama e Ovário CÓDIGO TUSS 40503801	Mini painel de mama e ovários com os principais genes envolvidos para síndrome genética HBOC. BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN + Grandes duplicações e deleções (CNVs) BRCA1 e BRCA2	NGS	BRCA12
Painel de Câncer de Mama e Ovário Hereditário CÓDIGO TUSS 40503801	Painel de mama e ovários com os principais genes envolvidos para síndrome genética HBOC. Painel de 26 genes *	NGS	PCM026
Painel Câncer Hereditário (Principais genes) Doenças relacionadas: • Câncer Colorretal • Câncer de Mama e Ovário Hereditários • Câncer de Pâncreas • Câncer de Pele • Câncer de Próstata • Câncer de Pulmão • Câncer Gastrointestinal CÓDIGO TUSS 40503801	Avaliar as principais síndromes genéticas associadas ao câncer hereditário. Painel de 45 genes **	NGS	CAHER
Painel de Câncer Hereditário (Completo) CÓDIGO TUSS 40503151	Avaliar síndromes genéticas associadas ao câncer hereditário. Painel de 140 genes ***	NGS	CAHEREXP
Análise dos genes BRCA1 por MLPA CÓDIGO TUSS 40503810	Análise de grandes deleções e duplicações nos genes. Avaliação de risco de câncer de mama e/ou câncer de ovário hereditário – HBOC	MLPA	BRCA1M

Análise dos genes BRCA2 por MLPA CÓDIGO TUSS 40503810	Análise de grandes deleções e duplicações nos genes. Avaliação de risco de câncer de mama e/ou câncer de ovário hereditário – HBOC	MLPA	BRCA2M
MLPA de genes específicos relacionados a câncer Doenças relacionadas: • Câncer Colorretal • Câncer de Mama • Câncer de Mama e Ovário Hereditários • Câncer de Ovário • Câncer de Pâncreas • Câncer de Próstata • Câncer Gastrointestinal CÓDIGO TUSS 40503151	Análise de grandes deleções e duplicações nos genes BRCA1, BRCA2, CDH1, EPCAM, MLH1, MUTYH, MSH2, MSH6, PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D e STK11	MLPA	A análise individual dos genes relacionados às doenças relacionadas está disponível mediante consulta

GENES:

* ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1 (inclui promotor), MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PIK3CA, PMS1, PMS2, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, SMARCA4, STK11, TP53 (inclui promotor) e XRCC2

** APC, ATM, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EGFR, EPCAM, MEN1, MET, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53, WT1, XRCC2

*** AIP, ALK, APC (inclui promotor), ARHGAP30, ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A (inclui promotor), BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CASR, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CTC1, CTNNA1, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, DKC1, EGFR, EGLN1, EPCAM, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FAN1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GPC3, GREM1 (inclui promotor e enhancer), HNF1A, HOXB13, HRAS, KIF1B, KIT, KMT2D (MLL2), LZTR1, MAX, MC1R, MDH2, MEN1, MERTK, MET, MIF, MLH1 (inclui promotor), MLH3, MRE11 (MRE11A), MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NHP2, NOP10, NSD1, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PHOX2B, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH (inclui promotor), POT1, PRF1, PRKAR1A, PRSS1, PTCH1, PTCH2, PTEN (inclui promotor), RAD50, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RNF43, RUNX1, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, STK11, SUFU, TERT (incluindo promotor), TINF2, TMEM127, TP53 (inclui promotor), TSC1, TSC2, TYR, VHL, WRAP53, WRN (inclui promotor), WT1, XPA, XPC, XRCC2 e o transcrito não codificante TERC.

REFERÊNCIAS:

1. National Cancer Institute (NCI) at the National Institutes of Health

U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Cancer Institute; USA.gov

2. NCI's Center for Cancer Genomics (CCG): Divide and Conquer: The Molecular Diagnosis of Cancer- Subscribe, April 13, 2015, by Louis M. Staudt, M.D., Ph.D.

3. Sokolenko, A. P., & Imyanitov, E. N. (2018). Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. Frontiers in molecular biosciences, 5, 76. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00076>

SOBRE O BRASIL APOIO

Idealizado para oferecer um serviço de excelência em apoio laboratorial, o **Brasil Apoio** integra a **AFIP – Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa**, que atua há **mais de 45 anos** na área da saúde. A instituição oferece serviços especializados que têm como princípios a aplicação do conhecimento científico, o rigor técnico e a busca pela inovação. Referência em medicina diagnóstica, é Acreditada com Excelência pela ONA e PALC.



**BRASIL
APOIO**
MEDICINA DIAGNÓSTICA

Contato:

✉ comercial@brasilapoio.com.br

🌐 brasilapoio.com.br

📷 [/brasilapoio](https://www.instagram.com/brasilapoio)

Responsável Técnico: Débora Ramadan | CRBM 10.016 • **Coordenadora Médica:** Dra. Cláudia D. Partel | CRM 61.362

Gerente Médica: Dra. Soraya S. Andrade | CRM 96.091