Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 1, n.2, p. 49-55, ago./dez. 2023. DOI: 10.61229/mpj.v1i2.20

Edição Temática: Panorama da Assistência ao Câncer quando se integram às metodologias de análise genômica

MEDICINA DE PRECISÃO: Uma realidade no Centro-Oeste de Minas Gerais

PRECISION MEDICINE: A reality in the Midwest Region of Minas Gerais

Luciana Lara dos Santos
Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-6186-4062
e-mail: llaramg@hotmail.com

Thalia Queiroz Ladeira
Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0009-0005-6725-9919
e-mail: thaliaqueirozladeira@gmail.com

Marcus Vinícius Gonçalves Antunes
Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0000-0002-6994-171X
e-mail: marcusvinicius0898@gmail.com

Carla Carolina Alves Lopes
Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas Gerais (ACOM), Divinópolis, Minas Gerais.
ORCID: 0000-0002-8720-7738
e-mail: carla.lopes01@outlook.com

Claudemiro Pereira Neto
Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas Gerais (ACOM), Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0000-0001-5749-2454
e-mail: netomed@gmail.com

Fernanda Chaves de Freitas
Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas Gerais (ACOM), Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0009-0006-5836-1687
e-mail: nandachavesfreitas@hotmail.com

Fabiana Castro de Faria
Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas Gerais (ACOM), Divinópolis, Minas Gerais
ORCID: 0009-0000-7165-7112
e-mail: fabiana.castro@acccom.org.br

RESUMO

O número de casos de câncer no Brasil segue uma trajetória crescente, principalmente nas regiões Sul e Sudeste. Dentre estes, 5 a 15% têm caráter hereditário e conferem um maior risco de desenvolvimento da doença. Diante deste cenário, torna-se importante a delimitação de estratégias de prevenção, diagnóstico e acompanhamento desses pacientes e seus familiares. Com este objetivo, foi criado em 2010 o "Programa de Avaliação de Predisposição Hereditária ao Câncer e Acompanhamento Familiar", com o apoio da Unidade Oncológica do Hospital São João de Deus, do Laboratório de Biologia Molecular da UFSJ e da Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas, todos localizados em Divinópolis, Minas Gerais. O projeto fundamentou-se na elaboração de um fluxograma de atendimento ao paciente para a definição de estratégias de acompanhamento, utilizando-se de uma equipe altamente especializada, incluindo aconselhamento genético, apoio psicológico e utilização de técnicas avançadas para diagnóstico molecular. Desde o início do projeto, cerca de 350 famílias preencheram

os critérios clínicos para síndromes hereditárias, das quais a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC) e/ou Síndrome de Li-Fraumeni (n=250) foram predominantes. Destas, 45% realizaram testes genéticos na rede privada e 47% via projeto de pesquisa na UFSJ. Mutações patogênicas foram encontradas em 28% dos testes. As variantes patogênicas identificadas possibilitam um acompanhamento mais personalizado aos pacientes e familiares direcionando melhor as estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.

Palavras-chave: Síndromes Hereditárias de Câncer; Testes Genéticos; Medicina de Precisão.

ABSTRACT

The number of cancer cases in Brazil is on the rise, particularly in the South and Southeast regions. Among these cases, 5 to 15% have a hereditary component, increasing the risk of disease development. Given this scenario, it is crucial to define prevention, diagnosis, and monitoring strategies for these patients and their families. With this objective in mind, the "Hereditary Cancer Predisposition Assessment and Family Follow-up Program" was established in 2010 with the support of the Oncology Unit of Hospital São João de Deus, the Molecular Biology Laboratory of UFSJ, and the Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas, all located in Divinópolis, Minas Gerais. The project was based on the development of a patient care flowchart to define monitoring strategies, utilizing a highly specialized team that includes genetic counseling, psychological support, and advanced techniques for molecular diagnosis. Since the inception of the project, approximately 350 families have met clinical criteria for hereditary syndromes, with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) and/or Li-Fraumeni Syndrome (n=250) being predominant. Among these families, 45% underwent genetic testing in the private sector, while 47% participated in the research project at UFSJ. Pathogenic mutations were identified in 28% of the tests. The identified pathogenic variants enable a more personalized approach to patient and family care, better-directing prevention, early diagnosis, and treatment strategies.

Keywords: *Hereditary Cancer Syndromes; Genetic Testing; Precision Medicine.*

Data de submissão: 04/10/2023
Data de aprovação: 09/10/2023

1. APRESENTAÇÃO

A incidência do câncer tem aumentado ao longo dos anos e no Brasil 70% dos casos se concentram nas regiões sul e sudeste do país. Apesar de a maioria das

neoplasias se desenvolverem em decorrência de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, 5 a 15% dos casos estão associados a alterações herdadas que conferem um risco elevado de desenvolvimento da doença ao longo da vida, caracterizando as síndromes de câncer hereditário.[1,2]

Diante do aumento na incidência da doença e dos avanços na área da oncogenética, em 2010, foi criado o "Programa de Avaliação de Predisposição Hereditária ao Câncer e Acompanhamento Familiar". A estruturação do programa contou com a colaboração de três grandes instituições de Divinópolis, Minas Gerais: a Unidade Oncológica do Hospital São João de Deus, o Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Federal de São João *del*-Rei (*Campus* Centro-Oeste) e a Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas (ACOM).

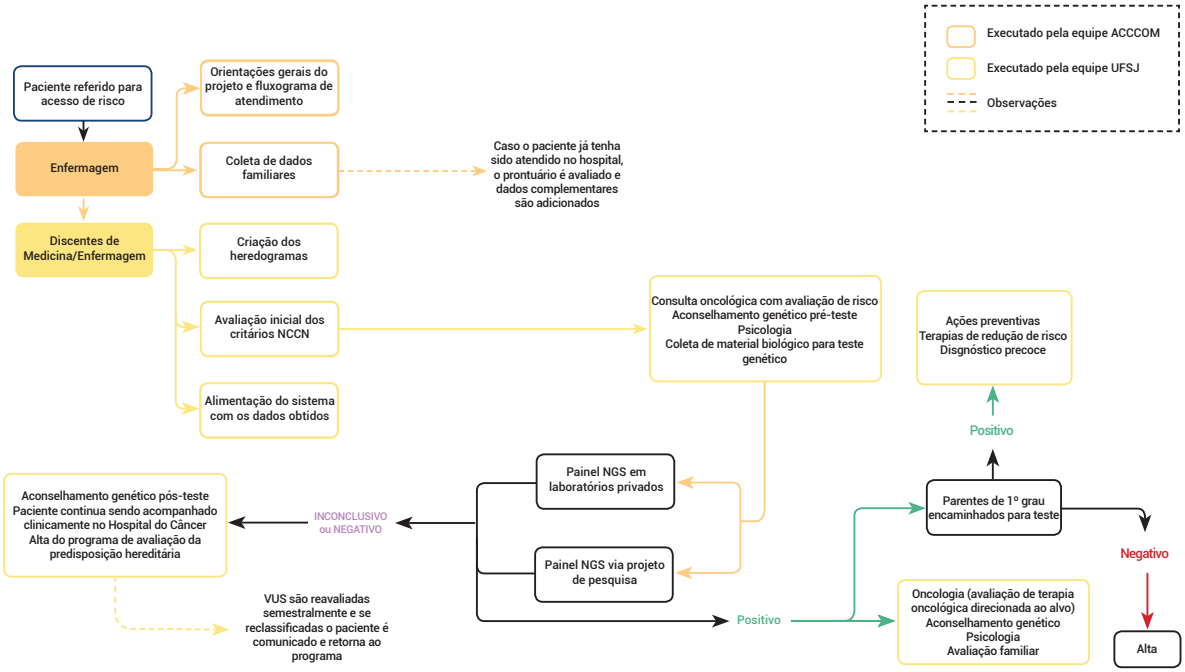
O programa teve como objetivo principal oferecer um serviço de medicina personalizada ao paciente oncológico frente às inovações da genômica do câncer hereditário em um hospital onde mais de 90% dos atendimentos são pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, as famílias que se enquadraram nos critérios clínicos de predisposição hereditária ao câncer iniciaram o acompanhamento por meio de consultas clínicas, exames preconizados, testes genéticos, aconselhamento genético pré- e pós-testes e acompanhamento psicológico.

Os potenciais benefícios da identificação de pacientes com mutações genéticas continuam a se expandir. Quando famílias com alto risco para desenvolvimento de câncer não tem acesso ao diagnóstico molecular todos os indivíduos da mesma devem ser colocados sob um programa de vigilância clínica intensa, que difere dos protocolos de vigilância oncológica para a população em geral o que acarreta um grande custo para os serviços de saúde público e privado. Portanto, o rastreamento das variantes de predisposição à síndrome hereditária permite identificar dentro das famílias os indivíduos que possuem um risco real aumentado de desenvolvimento da doença, possibilitando o acompanhamento direcionado e individualizado dos familiares portadores da variante de risco, com redução de custos para o sistema de saúde. A possibilidade de conseguir identificar com precisão quais indivíduos herdam mutações em genes relacionados a neoplasias, estender a investigação aos familiares, e finalmente, de intervir nestes casos com medidas profiláticas de redução de risco gera a necessidade da criação de serviços especializados em predisposição hereditária ao câncer. Um programa abrangente pode melhorar o acesso a serviços eficazes de aconselhamento genético.

Entretanto, apesar da importância e dos avanços da área nos últimos anos, o teste genético ainda é considerado um luxo pouco acessível para a população brasileira, principalmente em pacientes assistidos pelo sistema de saúde pública.

Diante do contexto acima apresentado, a primeira etapa do projeto constou da estruturação da equipe e criação do fluxograma de atendimento ao paciente para delineamento das estratégias de seguimento. Foi possível estruturar o serviço de atendimento personalizado ao paciente com suspeita de câncer hereditário no Centro-Oeste de Minas Gerais com a atuação de dois médicos oncologistas, uma enfermeira, um psicólogo, um pesquisador doutor em Genética Humana e Médica da UFSJ, acadêmicos do curso de medicina, enfermagem e da pós-graduação em Ciências da Saúde da UFSJ. Todo o serviço de atendimento foi estruturado com recursos provenientes de projetos de pesquisa financiados por diferentes órgãos de fomento e recursos provenientes de doações captados pela ACOM. Protocolos Operacionais Padrões (POPs) foram criados para todo o fluxograma de atendimento que se encontra apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de atendimento



Fonte: elaborada pelos autores (2023)

Diante de suspeita clínica, os pacientes são encaminhados para avaliação no espaço destinado ao programa pela ACOM. Na primeira fase, ocorre uma avaliação de enfermagem inicial, durante a qual o funcionamento do programa é detalhadamente explicado ao paciente. Nesse momento, também é conduzida uma coleta minuciosa de informações referentes à história pessoal e familiar, abrangendo informações ao longo de três gerações. Com as informações obtidas, os acadêmicos confeccionam o heredograma familiar e abastecem o sistema com os dados

familiares. O desenvolvimento das atividades dos acadêmicos fica sob a supervisão do professor/pesquisador que compõe a equipe e os mesmos desenvolvem projetos de iniciação científica ou atividades de extensão vinculadas à Universidade. Reuniões periódicas são realizadas com toda a equipe para discussão de casos específicos. Após a elaboração do heredograma, é agendada uma consulta com um oncologista especializado em predisposição hereditária ao câncer. Nessa consulta, ocorre uma avaliação individual do risco para câncer hereditário, utilizando ferramentas de cálculo de risco e critérios específicos para cada síndrome de predisposição hereditária, conforme as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Quando o paciente atende aos critérios de investigação, é então solicitado o teste genético e realizado o aconselhamento genético pré-teste.[3]

Parcerias foram estabelecidas para realização do teste genético com um custo acessível na rede privada e para aqueles que não tem condições financeiras para a realização do mesmo, o teste é feito na UFSJ via projetos de pesquisa. Quando o resultado é negativo para mutações patogênicas, ainda é realizado o aconselhamento genético pós-teste. Nesse caso, o paciente recebe orientações sobre o risco de câncer para a população em geral, é instruído sobre práticas de rastreamento e prevenção geral do câncer e é liberado do acompanhamento no programa. Já no caso de variantes de significado indeterminado (VUS) identificadas no teste, o aconselhamento tem como objetivo esclarecer essas descobertas. Os dados são inseridos no sistema, e é realizada uma avaliação periódica para a reclassificação dessas variantes. Caso a classificação mude o paciente é comunicado e retorna ao programa. Quando o resultado é positivo para uma mutação patogênica, o paciente é encaminhado para uma segunda consulta de aconselhamento genético (pós-teste). Durante esse processo, são fornecidas informações detalhadas sobre a hereditariedade da mutação encontrada e relação com a doença, é realizada uma avaliação dos riscos individuais, são sugeridas estratégias de manejo e os pacientes são capacitados a tomar decisões sobre sua saúde. Adicionalmente, é oferecido apoio emocional, e, quando apropriado, o paciente tem a opção de participar do acompanhamento psicológico disponibilizado pela ACOM. É fornecida orientação sobre a relevância do teste genético e do acompanhamento familiar. Familiares que manifestam interesse em realizar o teste seguem o mesmo processo, e aqueles que testam positivo para a mutação herdada na família são incorporados ao programa, participando de consultas e exames preventivos regulares para gerenciar o risco associado à mutação. A ACOM financia as consultas médicas para os familiares em risco, o que não acarreta gastos para os mesmos, e também financia os exames que não estão disponíveis no SUS. Apenas no ano de 2023, 98 primeiras consultas foram realizadas, 130 retornos para

consultas médicas e 337 atendimentos de enfermagem, todas custeadas pela ACOM. Pacientes que possuem plano de saúde ou condições financeiras para realizar os exames de modo particular, podem realizá-los por esses meios.

A avaliação molecular em genes associados ao câncer é um tema que levanta uma série de questões acerca dos aspectos psicológicos relacionados ao diagnóstico, principalmente quando se avaliam indivíduos fenotipicamente normais. O desconhecimento das vantagens de um diagnóstico precoce, o medo da doença, o sofrimento já vivenciado com o adoecimento de parentes e a possibilidade de desenvolvimento da doença levantam uma série de questionamentos e inseguranças por parte dos indivíduos acompanhados. Muitos indivíduos abandonam o acompanhamento e estas questões parecem ser determinantes para alguns destes casos. Todo um trabalho educacional com suporte clínico e psicológico se faz necessário para os indivíduos que devem ser acompanhados, diminuindo a ansiedade e angústias que possam surgir ao longo do processo. Portanto, a implantação do serviço em oncogenética no Centro-Oeste de Minas Gerais foi estruturado levando-se em conta todos esses aspectos.

Os primeiros testes realizados no centro foram para sequenciamento por Sanger de genes mais frequentemente associados à síndrome HBOC. Alguns projetos de pesquisa foram desenvolvidos com estes primeiros dados resultando em dois artigos científicos publicados[4,5]. Em 2020, através de um novo financiamento de projeto de pesquisa dentro da Rede Mineira de Medicina de Precisão (Edital FAPEMIG RED-00314-16), painéis de sequenciamento de nova geração começaram a ser disponibilizados aos pacientes com critérios para HBOC e Li-Fraumeni assistidos pelo SUS.

Desde o início do projeto, aproximadamente 350 famílias preencheram os critérios clínicos para síndromes hereditárias distintas onde a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário e/ou Síndrome de Li-Fraumeni (n=250) foram as predominantes. Dentre as 250 famílias com critérios clínicos para uma das duas síndromes acima, 45% (n=113) realizaram o teste genético na rede privada e 47% (n=117) via projeto de pesquisa na UFSJ. Os 8% restantes (n=20) não tiveram interesse na realização do teste ou não foi possível contactar. Mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas foram encontradas em 28% (n=64) dos testes descritos acima. Apenas 29% dos probandos (n=29) com critérios clínicos para as outras síndromes hereditárias realizaram o teste genético, sendo a grande maioria para suspeita de câncer colorretal hereditário não poliposo (HNPCC). Este número reduzido de testes para outras síndromes se justifica pois o mesmo não está incluído nos testes genéticos ofertados pela UFSJ, sendo essa uma das demandas do centro atualmente.

As variantes patogênicas aqui identificadas fornecem uma estratégia valiosa para o melhor acompanhamento dos pacientes e seus familiares. Os benefícios crescentes da identificação de pacientes com mutações genéticas estão impulsionando a demanda por serviços especializados. O Programa de Avaliação da Predisposição Hereditária ao Câncer e Acompanhamento Familiar do Centro-Oeste de Minas tem desempenhado um papel importante nessa iniciativa, especialmente para pacientes do Sistema Único de Saúde. Isso permite estender a investigação aos familiares e implementar medidas preventivas para reduzir riscos, melhorar a vigilância, personalizar o prognóstico dos pacientes, e explorar o potencial uso de terapias direcionadas, além de incentivar uma maior participação em ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. INCA [cited 2023 Sep 12]. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br.
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021 Nov;28(6):1167-1180. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic - Version 1.2024 [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_2.
4. Cipriano NM Jr., de Brito AM, de Oliveira ES, de Faria FC, Lemos S, Rodrigues AN, et al. Mutation screening of TP53, CHEK2 and *BRCA* genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. Breast Cancer. 2019 May;26(3):397-405. doi: 10.1007/s12282-018-00938-z.
5. Oliveira ES, Soares BL, Lemos S, Rosa RC, Rodrigues AN, Barbosa LA, et al. Screening of the *BRCA*1 gene in Brazilian patients with breast and/or ovarian cancer via high-resolution melting reaction analysis. Fam Cancer. 2016 Apr;15(2):173-81. doi: 10.1007/s10689-015-9858-0.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).