

Genética e Oncologia: Uma Viagem a Dois

Genetics and Oncology: It Takes Two to Tango

Marta Amorim^{ID}¹*

*Corresponding Author/Autor Correspondente

Marta Amorim [marta.costa.amorim@lusiadas.pt]

Hospital Lusíadas Lisboa, Rua Abílio Mendes 12, 1500-458 Lisboa. Portugal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3660-2658>

<https://doi.org/10.48687/lj.178>

Palavras-chave: Genética Médica; Medicina de Precisão; Neoplasias/genética; Predisposição Genética para Doença; Testes Genéticos

Keywords: Genetics, Medical; Genetic Predisposition to Disease; Genetic Testing; Neoplasms/genetics; Precision Medicine

A Genética Médica é uma especialidade em grande expansão.

Os estudos genéticos eram inicialmente pouco acessíveis: poucos médicos, poucas consultas, testes caros, tecnologias que não permitiam o estudo de mais de um gene ao mesmo tempo, algoritmos muito restritos para a sua realização. A evolução nas técnicas de sequenciação massiva (sobretudo com a emergência da tecnologia *Next-Generation Sequencing* - NGS em 2008), aliada às descidas vertiginosas de preços, permitiu uma explosão de testes realizados e com estes de conhecimento: mais genes, mais vias, mais hipóteses, mais soluções. A explosão aconteceu sobretudo nos últimos 5 anos e a tendência é crescer a uma velocidade cada vez maior.

Onde antes haviam promessas, vislumbram-se agora respostas, no diagnóstico, subdiagnóstico, diagnóstico precoce, prevenção, profilaxia, seguimento e tratamento. E se isto é verdade para a maioria das áreas é na oncologia que o crescimento e as respostas mais floresceram.

Viver esta mudança tem sido fantástico, mas faltam-nos alguns passos para a que a revolução da Genética Médica se materialize na prática clínica.

Começamos pelo início.

Em Portugal foi criada a Competência de Genética Médica em 1983 (para médicos com especialidade em Pediatria, Medicina Interna, Neurologia ou Endocrinologia) e em 1986 o primeiro Ciclo de Estudos Especiais em Genética Médica. A criação do Internato Complementar e respetivo programa foi publicado a 2 de março de 2001 pela portaria 148/2001. Os primeiros 2 médicos a iniciarem o Internato Complementar de Genética Médica, em Portugal, fizeram-no em 2002.¹ Eu entrei em 2006 – quando ultrapassámos a dezena de internos. Nessa altura pouco mais pedíamos que o cariótipo e “adivinhávamos” síndromes em dismorfismos faciais e puzzles complexos de sinais e sintomas. O grande motivo de consulta de Genética Médica eram as malformações congénitas e o atraso do desenvolvimento psico-motor e na sua grande maioria os nossos utentes eram-no em idade pediátrica.

Começa então a viagem da Genética Médica com a Oncologia Médica.

Em 2019 o número global de novos casos ano de cancro era de cerca de 17 milhões, resultando em cerca de 10 milhões de mortes prematuras segundo o Global Burden of Disease.² O

1. Coordenação da Consulta de Genética Médica do Hospital Lusíadas Lisboa, Lusíadas Saúde, Lisboa, Portugal

Impacto social, económico e na saúde mundial é enorme e o cancro é de facto uma doença genética! Resulta habitualmente de erros adquiridos no genoma de uma ou várias células, que conduzem ao seu crescimento descontrolado, expansão clonal e invasão de outros tecidos, localmente ou à distância. Nalguns casos (em cerca de 5% a 10%) além de genético, o cancro é hereditário, ou seja, os erros adquiridos foram facilitados pela existência de um erro herdado num gene essencial à reparação do ADN, oncogene ou supressor de tumor. Nestes casos, falamos em síndromes de predisposição para cancro, em que mais facilmente assistimos a cancros multifocais, bilaterais (em órgãos com simetria), com histologias e apresentações pouco comuns (como um cancro de mama triplo negativo ou cancro de mama num homem), mais do que um membro da mesma família afectado e em idades jovens. Se medirmos o peso do cancro em *Disability-Adjusted Life Year (DALY)* – uma métrica que engloba anos perdidos por morte prematura e anos vividos com a doença, é nas famílias com síndromes de predisposição para cancro, que verificamos maior perda, em caso de não diagnóstico e não atuação.

O seu diagnóstico é então de extrema importância e o efeito Angelina Jolie foi inegável.^{3,4} Quando em Maio de 2013 Angelina Jolie anunciou ao mundo que tinha sido submetida a uma mastectomia profilática bilateral, por ser portadora de uma variante patogénica no gene *BRCA1*, o mundo respondeu e a Genética Médica deixou de ser percecionada como uma especialidade pediátrica ou laboratorial. De repente os testes genéticos, aos olhos da sociedade e comunidade médica, já não eram *voyerismo*, mas tinham aplicação clínica: permitiam cirurgias profiláticas de redução de risco e vigilâncias mais apropriadas, permitiam o rastreio de familiares e oferta de opções reprodutivas. Permitiam estratégias custo-efectivas.⁵

Mas o conhecimento das variantes germinativas não se esgota na vigilância, prevenção e profilaxia. O estudo genético no cancro representa uma valiosa fonte de conhecimento sobre a tumorigénese e este conhecimento tem grande potencial terapêutico dirigido, maximizando eficácia e diminuindo efeitos adversos dos medicamentos e consumos em saúde.^{6,7}

Tomemos o exemplo das polimerases poli (ADP-ribose) -PARP-, um segundo evento que catapultou a importância dos estudos genéticos em Oncologia.

As PARP são uma família de proteínas envolvidas em vários processos celulares, incluindo resposta ao *stress*, remodelação da cromatina, reparação do ADN e apoptose. O membro mais estudado desta família é o PARP1, não limitado a, mas com papel importante na deteção e reparação de quebras de ADN de cadeia simples. Os inibidores das PARP (PARPi) constituem uma classe terapêutica para cancros com defeitos na recombinação

homóloga (HRD), por conduzirem a letalidade sintética: a disrupção de ambas as vias de reparação (quebras de ADN de cadeia simples e recombinação homóloga) não é compatível com a vida da célula. Desde 2014 – ano de aprovação pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Food and Drug Administration (FDA) do olaparib (Lynparza®) em monoterapia, para cancro do ovário avançado e sensível à platina, com variante germinativa BRCA- que se multiplicaram as aprovações deste fármaco e de outros PARPi no tratamento do cancro do ovário (recidivante e manutenção), pâncreas (metastático), mama (metastático, HER2-negativo), cancro da próstata (HRD-positivo, metastático e resistente à castração), para variantes germinativas e somáticas.⁸

Os critérios para estudo genético, além do tipo de cancro, apresentação, idade de diagnóstico e história familiar, passaram a conter a alínea: qualquer doente no qual o resultado do teste pode ter impacto no tratamento do cancro.

E deixaram de refletir apenas as alterações germinativas, herdadas e avaliadas em amostras de sangue, mas também as alterações somáticas, adquiridas e que refletem as alterações presentes no tumor.

Em opinião publicada em 2022, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) defende o estudo genético somático por painel NGS (pela possibilidade de identificar num único teste múltiplos marcadores, instabilidade de microssatélites, *tumor burden*, fusões e medicações *off-label*), do cancro avançado ou metastizado, sempre que haja terapia aprovada ou contraindicação terapêutica.⁹ Este estudo deve ser realizado em laboratório credenciado e não deve substituir o estudo germinativo, sempre que este constitua por si uma indicação terapêutica para teste.

Sendo todos os cancros genéticos (embora nem todos tenham alterações medicamente acionáveis) e multiplicando-se as aprovações pela FDA¹⁰ e EMA em terapias guiadas por biomarcadores moleculares (em 2023, cerca de metade das terapias genéticas em ensaios clínicos são terapias na área do cancro), rapidamente se percebe a exponenciação de doentes que beneficiam de sequenciação.

Antevê-se um caminho em que estudaremos todos, ou a maioria, dos cancros. E estudar não só a sequência, deleções, duplicações ou alterações estruturais, mas também alterações epigenéticas e outras assinaturas mutacionais. Estudar o DNA nuclear de linfócitos ou outras células que reflitam as variantes germinativas ou células tumorais por biópsia tecidual que identifiquem variantes somáticas, mas também o DNA tumoral livre em circulação.

Este tipo de estudo, conhecido como biópsia líquida, apresenta limitações (menos sensível a determinado tipo de alterações como

fusões ou *copy number variations*), mas inúmeras vantagens: mais acessível, mais rápido, não invasivo e refletindo melhor a heterogeneidade do tumor em tempo quase real.¹¹ Neste momento vários estudos consolidam a utilidade do estudo do DNA tumoral livre em circulação, na deteção precoce, doença molecular residual, recidiva, resposta e resistência à terapêutica.¹²

Outro tipo de estudo que se afirmará num futuro breve serão os riscos poligénicos. Ao contrário das alterações monogénicas em genes de alta penetrância, ou seja, das variantes em genes únicos, que por si só são capazes de aumentar em muitas vezes o risco de cancro em determinados indivíduos, os estudos poligénicos, também herdados, refletem uma avaliação combinada de vários polimorfismos em diferentes genes, na sua contribuição para predisposição para cancro. Poderá explicar alguma da agregação em famílias com estudos genéticos negativos e uma vez validados possibilitarão a aferição de medidas preventivas, numa escala com mais cinzentos.^{13,14}

Mas como é que esta viagem se faz por cá?

Começámos por estudar variantes germinativas de forma sequencial (um gene de cada vez), depois em painel e cada vez mais em painéis alargados contendo vários genes que aos poucos são introduzidos nas recomendações internacionais (por exemplo da National Comprehensive Cancer Network® - NCCN). Mas o NGS tardou a entrar na prática clínica (fê-lo de forma gradual nos últimos 8 anos), e sem a facilidade, rapidez e baixa dos custos de sequenciação, os critérios de seleção dos pacientes eram inicialmente muito restritos. Além disso, por cada doente identificado temos uma família por estudar e vários indivíduos saudáveis que pela lei 12/2005 só podem ser estudados por médicos com a especialidade de Genética Médica. Em 2013, aquando do efeito Angelina Jolie, apenas 15 médicos tinham concluído o Internato Complementar em Genética Médica em Portugal, nem todos optaram por atividade assistencial e poucos se dedicavam à Oncogenética. Depois, os vários indivíduos potencialmente identificados com predisposição genética para cancro, têm necessidade de vigilância numa consulta que se exige especializada e multidisciplinar – Consultas de Risco Familiar. E mais uma vez, estas escasseiam.

O impacto deste despertar tem então sido contido em Portugal, face à falta de recursos.

Os desafios são grandes aos dias de hoje: o aumento significativo de testes realizados é inevitável e com ele a identificação de utentes com indicação para terapias direcionadas por estudo genético ou com predisposição genética para cancro.

É de extrema importância a implementação e organização de equipas multidisciplinares especializadas na prevenção,

diagnóstico, seguimento e terapia do cancro, com valências médicas e não médicas e proximidade ao laboratório de Genética. Estas equipas são essenciais para discussão do doente (em *tumor molecular boards*) e pessoa saudável com predisposição para cancro (em consultas de risco familiar). A decisão terapêutica é cada vez mais complexa e um indivíduo com uma síndrome de predisposição para cancro é um utente com necessidade de um enquadramento ético, legal e psicossocial único. É importante a discussão, decisão partilhada, integração de cuidados e implementação de circuitos, que contemplem e respeitem a informação genética (não esquecendo o contexto de pessoa saudável) e a imperiosidade de um aconselhamento adequado pré e pós testes (que resulte num consentimento livre e informado e no cabal esclarecimento dos resultados e suas implicações). O utente, cada vez mais informado, será tentado à realização de testes, pela promessa de respostas, mesmo por iniciativa própria. A todos devem ser explicadas as possibilidades, limites e riscos da cada teste, significado e implicação de resultado com e sem identificação de variante patogénica, variantes de significado desconhecido, variantes sem aplicação clínica, achados incidentais, impacto para outros membros da família. Com o crescimento das aplicações terapêuticas deve também ser discutido o acesso a terapias, medicamentos *off-label* e ensaios clínicos. Os custos, sobretudo no contexto da medicina privada, devem ser esclarecidos, sejam os custos dos testes em si ou das ofertas por estes possibilitadas (por exemplo: terapia direcionada, cirurgias redutoras de risco ou recurso a diagnóstico genético pré-implantação, para variantes germinativas) e esclarecida a articulação com as seguradoras (não esquecendo que o acesso e uso de informação de pessoa com predisposição para cancro, mas sem doença, é punível pela lei 12 de 2005).

A Genética Médica cresceu com a Oncologia e a Oncologia com a Genética: os estudos genéticos adquiriram um papel incontornável na avaliação de risco familiar para cancro e no tratamento do doente oncológico. A oferta de testes irá aumentar e isso trará novos desafios para os utentes, médicos e instituições.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

Referências:

1. Ordem dos Médicos [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://ordem-dosmedicos.pt/resenha-historica-do-reconhecimento-da-especialidade-de-genetica-medica/> (2014).
2. Max Roser and Hannah Ritchie - "Cancer". OurWorldInData.org. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://ourworldindata.org/cancer>
3. Basu NN, Hodson J, Chatterjee S, Gandhi A, Wisely J, Harvey J, et al. The Angelina Jolie effect: Contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11:2847. doi: 10.1038/s41598-021-82654-x.
4. Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171:435-42. doi: 10.1007/s10549-018-4824-9.
5. Xi Q, Jin S, Morris S. Economic evaluations of predictive genetic testing: A scoping review. *PLoS One.* 2023;18:e0276572. doi: 10.1371/journal.pone.0276572.
6. Brown NA, Elenitoba-Johnson KS. Enabling Precision Oncology Through Precision Diagnostics. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:97-121. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012735.
7. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. *NPJ Genom Med.* 2016;1:15006. doi: 10.1038/npjgenmed.2015.6. P
8. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:564601. doi: 10.3389/fcell.2020.564601.
9. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2022;40:1231-58. doi: 10.1200/JCO.21.02767. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40:2068.
10. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2023. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023>
11. Cohen SA, Liu MC, Aleshin A. Practical recommendations for using ctDNA in clinical decision making. *Nature.* 2023;619:259-68. doi: 10.1038/s41586-023-06225-y.
12. Brito-Rocha T, Constâncio V, Henrique R, Jerónimo C. Shifting the Cancer Screening Paradigm: The Rising Potential of Blood-Based Multi-Cancer Early Detection Tests. *Cells.* 2023;12:935. doi: 10.3390/cells12060935.
13. Padrik P, Puustusmaa M, Tõnisson N, Kolk B, Saar R, Padrik A, et al. Implementation of Risk-Stratified Breast Cancer Prevention With a Polygenic Risk Score Test in Clinical Practice. *Breast Cancer.* 2023;17:11782234231205700. doi: 10.1177/11782234231205700. P
14. Dixon P, Keeney E, Taylor JC, Wordsworth S, Martin RM. Can polygenic risk scores contribute to cost-effective cancer screening? A systematic review. *Genet Med.* 2022;24:1604-17. doi: 10.1016/j.gim.2022.04.020.