



**PROGRAMA DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA**  
MARCADORES TUMORAIS E O PAPEL DA MEDICINA DIAGNÓSTICA  
NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

JUNHO DE 2017

INSTITUTO  
**ONCOCLÍNICAS**

Grupo  
**ONCOCLÍNICAS**  
Sua vida. Nossa vida.



# INTRODUÇÃO

Prezados(as) Doutores(as),

Temos o prazer de compartilhar nossas newsletters científicas. Nesta edição, apresentamos um **panorama sobre testes genéticos, drogas-alvo e marcadores moleculares**, cujo emprego atualmente é de grande importância para o diagnóstico, o tratamento e, por vezes, a prevenção do câncer.

E, dando continuidade às ações do **Programa de Educação Médica Continuada do Instituto Oncoclínicas**, temos o prazer de disponibilizar este material. Esperamos que seja de grande utilidade a todos os envolvidos no cuidado do paciente e nos colocamos à disposição.

Cordial abraço  
Instituto Oncoclínicas



## **PARCERIA IDENGENE MEDICINA DIAGNÓSTICA E GRUPO ONCOCLÍNICAS DO BRASIL**

O Grupo Oncoclínicas, desde a sua formação em 2010, respeita o princípio de prover aos pacientes oncológicos e suas famílias sempre as melhores e mais avançadas tecnologias disponíveis contra o câncer, com uma abordagem individualizada para melhor cuidar de vidas. Vencer essa doença é nossa missão e algo que tratamos com profissionalismo e responsabilidade.

Em consonância com esse objetivo, temos o prazer de comunicar que mais ferramentas úteis para o exercício da medicina de ponta foram incorporadas ao escopo de recursos das unidades do Grupo Oncoclínicas: o **uso de testes genéticos**. Estes sempre fizeram parte da rotina do corpo clínico, mas impedimentos legislativos e financeiros por vezes constituíam barreira para o acesso a tais avanços, reconhecidamente tão importantes para o diagnóstico e tratamento da doença.

Mais recentemente, o uso de testes moleculares tornou-se mais frequente em oncologia, devido a parcerias e convênios com laboratórios internacionais, que propiciaram o emprego de testes antes indisponíveis no Brasil.

Assim, é fundado o laboratório IdenGene neste contexto oportuno no país, pois os avanços da medicina são notáveis na área de oncologia, que é uma das mais privilegiadas quanto ao surgimento de novas tecnologias. O IdenGene, laboratório de diagnóstico molecular, é uma empresa médica fundada na cidade de São Paulo em 2015.

No site [www.idengene.com.br](http://www.idengene.com.br), o leitor pode encontrar mais informações sobre o BreastCancer Index<sup>®</sup>, o Prosigna<sup>®</sup> e o CancerType ID<sup>®</sup>, testes de grande destaque da instituição. Resumidamente, o BreastCancer Index<sup>®</sup> (BCI) é utilizado para a avaliação da necessidade de a paciente fazer a extensão da terapia endócrina no tratamento de tumores de mama receptor hormonal positivo. O Prosigna<sup>®</sup> é utilizado para a identificação do subtipo molecular do câncer de mama (em *Luminal A*, *Luminal B*, HER-2 enriquecido e *Basal like*) e da necessidade de realização de quimioterapia adjuvante de acordo com o risco de recorrência em dez anos. E o CancerType ID<sup>®</sup> é utilizado na identificação do sítio primário de tumores metastáticos de origem desconhecida (primário oculto).

Até pouco tempo, em grande parte das vezes, era necessário enviar as amostras aos Estados Unidos ou depender de programas de grandes laboratórios para que os pacientes conseguissem realizar os testes genéticos que lhes eram indicados.

Sendo assim, os novos tratamentos oncológicos com drogas-alvo e imunoterapias podem ser considerados novas plataformas tecnológicas e, portanto, o futuro chegando mais cedo nesse campo médico. A oncologia personalizada é dependente de testes genéticos que identificam a presença ou a ausência de determinadas mutações nas células tumorais de determinado indivíduo. A partir dessas informações, o oncologista passa a ter condições de propor aos seus pacientes o uso de drogas-alvo, por exemplo.

Mas o que seriam as drogas-alvo e o que elas têm a ver com os marcadores moleculares e com os testes genéticos?

A resposta para essa pergunta passa primeiro pelo melhor conhecimento que o médico tem sobre biologia molecular nos dias de hoje. Pesquisadores estão há muitos anos buscando esclarecer os mecanismos que levam ao surgimento do câncer e como seria possível preveni-lo. Quando isso já não for mais possível, o foco é como melhor tratar essas doenças. Sendo assim, uma gama de proteínas celulares (da superfície da célula, por exemplo), genes e enzimas foram descobertos e estudados. A partir do conhecimento advindo dessas pesquisas iniciais, os estudiosos passaram a produzir medicamentos que buscam bloquear ou estimular a ação desses **biomarcadores**.

Os biomarcadores são vários, e o entendimento dessas moléculas-alvo é a base para compreender os tratamentos oncológicos modernos. A imunoterapia, no entanto, ainda não encontrou seu marcador. Mas trazemos abaixo um resumo sobre os marcadores oncológicos modernos mais utilizados:

### 1. **HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2)**

**Descrição:** o HER-2 é um receptor da tirosina quinase transmembrana pertencente à família EGFR (*epidermal growth factor receptor*). Quando este receptor é muito produzido pela célula tumoral, ele encontra-se na forma ativa e, por não necessitar de nenhum ligante para dimerização, está sempre pronto para iniciar a cascata intracelular. Isso permite a ativação de várias vias de sinalização, incluindo a PI3k e MAP quinase, esta segunda estimula a proliferação celular e a via da PI3k inibe a apoptose (morte programada da célula). Portanto, ambas são fundamentais para a perpetuação e multiplicação de uma célula cancerosa.

**Uso clínico:** o HER-2 está hiperexpresso em 20% a 25% das pacientes com câncer de mama, e sua positividade é marcador de pior prognóstico. Atualmente, temos o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-HER-2 que traz benefício, inclusive em sobrevida global, para os pacientes com hiperexpressão do HER-2 quando comparado à quimioterapia convencional sem bloqueio do HER-2. No caso do câncer de mama, o trastuzumab pode ser usado antes de uma cirurgia (neoadjuvância), após a cirurgia da mama (adjuvância) ou na doença metastática. No caso do câncer gástrico, o percentual de pacientes com HER-2 hiperexpresso varia entre 7% e 22%, e o trastuzumabe é indicado apenas na doença metastática.

## 2. BRCA (*breast cancer gene*)

**Descrição:** os genes BRCA quando funcionantes são responsáveis pela produção de uma proteína também chamada BRCA que trabalha no reparo do DNA, garantindo estabilidade ao material genético. Mas mutações desses genes geram proteínas defeituosas e ineficientes, o que deixa o material genético vulnerável e aumenta o risco de câncer, especialmente das mamas e dos ovários.

**Uso clínico:** existindo mutação dos genes BRCA, a célula cancerígena conta apenas com a PARP (*poly-ADP ribose polymerase*) para o reparo de DNA. Uma nova opção terapêutica aprovada para câncer de ovário em mulheres com genes BRCA mutados é a inibição da PARP, pois, com os danos de material genético acumulados, a célula cancerígena é induzida à apoptose. Outro uso clínico importante de se conhecer sobre a existência de mutação germinativa dos genes BRCA é a discussão sobre mastectomia e ooforectomia redutoras de risco para aquelas mulheres com histórico familiar e cuja pesquisa de mutação dos genes BRCA deu positivo.

## 3. ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)

**Descrição:** alguns tumores possuem uma inversão no braço curto do cromossomo 2 com a fusão de dois genes: EML4 e ALK. Essa fusão genética resulta em um subtipo único de doença clínica e patológica devido à produção de uma proteína quimérica que contém todo o domínio intracelular tirosina quinase constitutivamente ativado.

**Uso clínico:** as translocações do ALK estão presentes em cerca de 4% dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, tipo adenocarcinoma, especialmente, em não fumantes e pacientes mais jovens. As mutações do EGFR e do ALK são excludentes. Assim como a pesquisa do EGFR, a translocação do ALK é um preditor de resposta à terapia-alvo dos inibidores de tirosina quinase específicos: crizotinibe e ceritinibe. Se comparados com a quimioterapia convencional, a terapia-alvo direcionada ao ALK proporciona ganho em sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e qualidade de vida.

#### 4. EGFR (*epidermal growth factor receptor*)

**Descrição:** os receptores da família EGFR são receptores de ligação de fator de crescimento, um domínio transmembrana e um domínio intracelular tirosina quinase. A ligação do fator de crescimento ao EGFR selvagem resulta em uma nova conformação do domínio extracelular do EGFR, o que permite a dimerização do receptor e a autofosforilação da tirosina quinase intracelular. Mutações no gene do EGFR, que afetem seu domínio intracelular, mantêm as vias de sinalização celular ativas e, conseqüentemente, aumentam a proliferação celular.

**Uso clínico:** pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células devem ser testados para a presença da mutação no gene do EGFR. Nesses pacientes, a mutação do EGFR confere um melhor prognóstico e é um forte preditor de resposta à terapia-alvo com um dos inibidores de tirosina quinase (TKI), são eles: erlotinibe, gefitinibe e afatinibe. Pacientes que se tornam refratários à terapia com os TKIs podem ser submetidos à pesquisa do T790m, uma mutação adquirida no EGFR que confere resistência aos inibidores de primeira e segunda linhas, mas que também já possui terapia-alvo.

#### 5. RAS

**Descrição:** o RAS é um oncogene parte da cascata ativado pelo EGFR e que existe em três variantes: HRAS, KRAS e NRAS. Esta família codifica pequenas proteínas que regulam a transdução de sinal celular. Mutações no RAS geralmente levam à formação de proteínas com ligação nuclear mais estável, mantendo o estímulo de crescimento celular e estimulando angiogênese, proliferação celular e metástases de células cancerígenas.

**Uso clínico:** pacientes com câncer de intestino avançado que possuem mutação nos oncogenes RAS não devem receber inibidores de EGFR. A mutação do RAS é um marcador de resposta pobre a essa terapia. O uso de cetuximabe é indicado para esses casos em associação com quimioterapia.

## 6. BRAF

**Descrição:** o BRAF é um gene que faz parte da já mencionada via da MAP quinase. O BRAF se liga ao RAS ativado por uma tirosina quinase. Juntos, RAS e BRAF dão seguimento à via de sinalização celular ativando a MEK, por fim, a cascata ativa a transcrição de proteínas no núcleo para a reprodução celular.

**Uso clínico:** pacientes com a mutação do BRAF mantêm a cascata de proliferação celular ativada. A mutação V600 no BRAF é pesquisada em pacientes com melanoma, está presente em cerca de 40% a 60% dos casos e indica tumores mais agressivos. Pacientes portadores de melanoma avançado e mutação do BRAF têm indicação de tratamento com vemurafenibe, especialmente, para aqueles pacientes para os quais se almeje rápida resposta clínica.



Análise Gene Único — Mutações Pontuais Somáticas  
(Fonte: [www.idengene.com.br](http://www.idengene.com.br))

Mutação	Efeito
Mutação Pontual BRAF, p.V600E, p.V600K, p.V600R e p.V600D (exon 15)	Preditivo <b>POSITIVO</b> de resposta ao uso de inibidores do BRAF ( <b>Vemurafenib e Dabrafenib</b> ) em pacientes com melanoma metastático.
Mutação Pontual EGFR, p.G719X (exon 18) Mutação Pontual EGFR, deleções (exon 19) Mutação Pontual EGFR, P.L858R (exon 21)	Preditivo <b>POSITIVO</b> de resposta a inibidores tirosina kinase ( <b>Gefitinib, Erlotinib e Afatinib</b> ) em pacientes com câncer de pulmão.
Mutação Pontual EGFR, P.T790M (exon 20)	Preditivo <b>POSITIVO</b> de resposta a inibidores tirosina kinase ( <b>Gefitinib, Erlotinib e Afatinib</b> ) em pacientes com câncer de pulmão.
Mutação Pontual K-ras, códons 12 e 13 (exon 2) Mutação Pontual K-ras, códons 59 e 61 (exon 3) Mutação Pontual K-ras, códons 117 e 146 (exon 4) Mutação Pontual K-ras, códons 12 e 13 (exon 2) Mutação Pontual K-ras, códons 59 e 61 (exon 3)	Preditivo <b>NEGATIVO</b> de resposta a anticorpo anti-EGFR ( <b>Cetuximab e Panitumumab</b> ) em pacientes com câncer de colorretal.

**Material:** Bloco de parafina

## 7. MEK

### Descrição:

a MEK é a proteína ativada após o BRAF na sequência de sinalização da MAP quinase.

### Uso clínico:

em pacientes com melanoma avançado, com mutação de BRAF e que desenvolvem resistência ao inibidor do BRAF. A MEK é frequentemente responsável pela resistência. Como esses tumores mantêm a mutação do BRAF, os inibidores da MEK, por exemplo, trametinibe, são recomendados em associação com o inibidor do BRAF. Um fato interessante é que o trametinibe usado em associação com o dabrafenibe, inibidor do BRAF, reduz a toxicidade, especialmente cutânea, do dabrafenibe.

Os testes genéticos oferecidos pelo IdenGene vão além de pesquisas quanto à presença ou ausência de mutações nas células tumorais de determinadas pessoas. As famílias desses pacientes também têm acesso à realização de painéis hereditários e pesquisa de mutações somáticas. Tais exames podem ser importantes na prevenção de doenças familiares, como as síndromes de câncer hereditário. Para isso, é indicado consultar o geneticista a fim de confirmar a indicação de tais exames.

**Cordialmente,  
Instituto Oncoclínicas**

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin DN, Sergina N, Ahuja D, McMahon M, et al. Resiliency and vulnerability in the Her2-Her3 tumorigenic driver. *Sci Transl Med.* 2010;2:1-9.
2. Montgomery RB, Makary E, Schiffman K, Goodell V, Disis ML. Endogenous anti-Her2 antibodies block Her2 phosphorylation and signaling through extracellular signal-regulated kinase. *Cancer Res.* 2005;65:650-656.
3. Goodsell David S. The molecular perspective: The ras oncogene. *The Oncologist.* June 1999; 4:3;263-264.

## SÃO PAULO

Av. Brigadeiro Faria Lima, 4300 - 15º andar  
Itaim Bibi - São Paulo - SP - CEP: 04538-132  
Tel.: 11 2678-7474

Tenha acesso a todo o conteúdo científico que temos disponível,  
as Newsletters Científicas e o Banco de Aulas, acessando o nosso site  
[www.grupooncoclinicas.com](http://www.grupooncoclinicas.com)

