

### A IMPORTÂNCIA DOS TESTES GENÉTICOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

**Tereza Raquel Xavier Viana<sup>1</sup>;**

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/1006939025223938>

**Juliana Isquierdo Miron<sup>2</sup>;**

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/0846051747533911>

**Regiane Priscila Ratti<sup>3</sup>;**

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/5478150276850174>

**Larissa Teodoro Rabi<sup>4</sup>.**

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (Ceunsp), Itu, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/9166927311966949>

**RESUMO:** Os testes genéticos desempenham um papel essencial no diagnóstico precoce do câncer, permitindo a identificação de variações genéticas associadas à doença. Esta revisão aborda a importância desses testes, destacando avanços, desafios e perspectivas futuras. A justificativa reside na necessidade de melhorar a detecção precoce do câncer, o que influencia diretamente no prognóstico e tratamento dos pacientes. O objetivo é oferecer uma análise abrangente da eficácia dos testes genéticos e discutir os desafios práticos e éticos em sua implementação. Resultados indicam avanços significativos na identificação de biomarcadores genéticos, permitindo uma abordagem mais precisa e personalizada no manejo clínico do câncer. No entanto, desafios como acessibilidade, custo e interpretação dos resultados ainda persistem. A conclusão destaca a importância contínua da pesquisa e desenvolvimento nessa área, visando maximizar o potencial dos testes genéticos na detecção precoce do câncer e melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Genotipagem. Neoplasia. Rastreamento.

## THE IMPORTANCE OF GENETIC TESTING IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CANCER: ADVANCES, CHALLENGES AND FUTURE PROSPECTS

**ABSTRACT:** Genetic tests play an essential role in the early diagnosis of early diagnosis of cancer, allowing the identification of genetic variations associated with the disease. This review addresses the importance of these tests, highlighting advances, challenges and future prospects. The justification lies in the need to improve the early detection of cancer, which directly influences patient prognosis and treatment of patients. The aim is to provide a comprehensive comprehensive analysis of the effectiveness of genetic tests and to discuss the practical and ethical challenges in their implementation. Results indicate significant advances in identification of genetic biomarkers, allowing for a more precise and personalized approach to the approach to the clinical management of cancer. However, challenges such as accessibility, cost and interpretation of results still persist. The conclusion highlights the continued importance of research and development in this area, in order to maximize the potential of genetic testing in the early detection of cancer and improve clinical outcomes for patients.

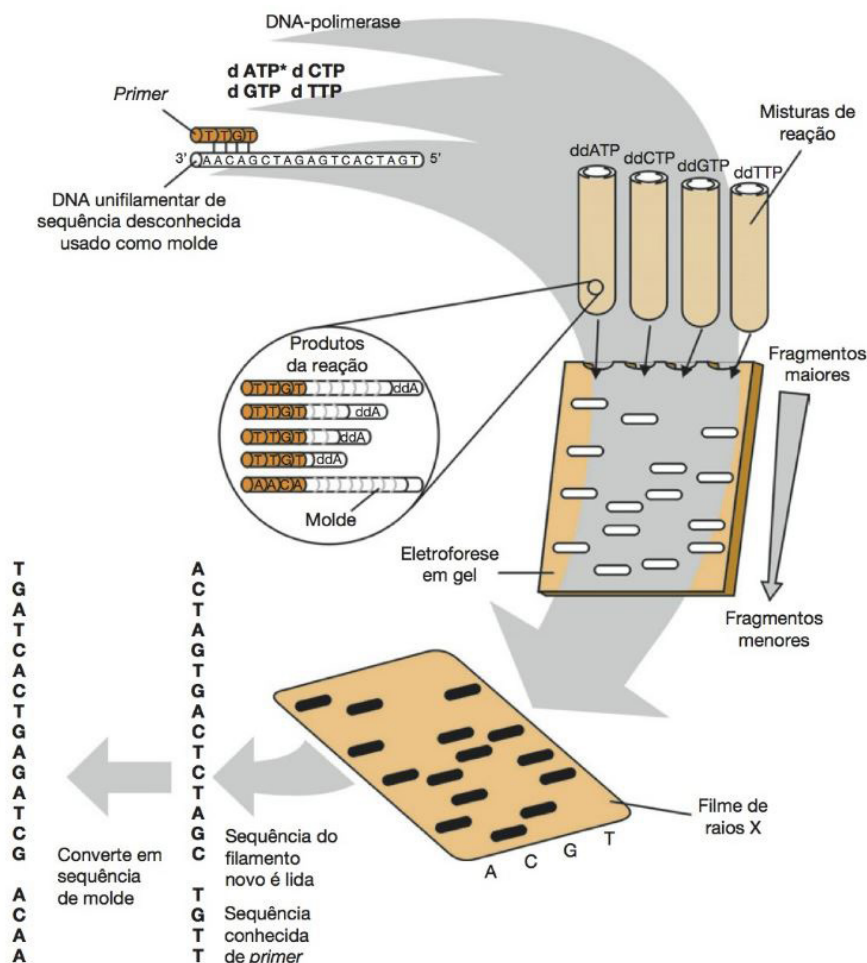
**KEY-WORDS:** Genotyping. Neoplasia. Screening.

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os testes genéticos têm desempenhado um papel cada vez mais importante no diagnóstico precoce do câncer, oferecendo novas oportunidades para a detecção e tratamento precoce da doença. Segundo Schienda e Stopfer (2020), os avanços na tecnologia de sequenciamento genético e na análise de expressão gênica têm permitido a identificação de mutações genéticas específicas associadas ao câncer, proporcionando entendimentos valiosos sobre a predisposição genética e o risco de desenvolvimento da doença.

Esses avanços têm levado a uma crescente compreensão da complexidade genética do câncer e da importância dos testes genéticos no diagnóstico precoce e prognóstico da doença. Segundo Couch *et al.* (2014); Theobald *et al.* (2018), quando uma pessoa é diagnosticada com câncer, realizar um teste genético para detectar predisposição hereditária pode ser essencial para orientar o tratamento. Isso envolve decisões sobre cirurgia, quimioterapia, terapias biológicas e até mesmo radioterapia. Para pacientes com alto risco, a decisão de fazer o teste genético é essencial no processo de tomar decisões sobre o tratamento do câncer no momento do diagnóstico, conforme figura 1. Existem recursos disponíveis para auxiliar na tomada de decisões sobre os testes genéticos nesse contexto, afirma Gornick *et al.*, (2018).

**Figura 1:** Representação gráfica do sequenciamento de DNA automatizado.



Fonte: ORGES-OSÓRIO *et al.*, (2013).

A importância da abordagem molecular para a detecção de mutações patogênicas está se tornando cada vez mais evidente. No entanto, questões éticas, sociais e legais surgem simultaneamente. Diversos tópicos merecem reflexão, como: a permissão para realizar o teste em indivíduos saudáveis; os direitos dos empregadores e das seguradoras de saúde; o potencial de preconceito e estigma por parte de familiares, amigos e da sociedade; as implicações psicológicas de ter conhecimento antecipado sobre uma doença grave no futuro; as vantagens e desvantagens do processo; e a confiabilidade do diagnóstico, afirmam Petrova *et al.*, (2022); Bluman *et al.* (1999).

De acordo com Neves *et al.*, (2022), é necessário examinar e ponderar sobre os desafios associados à sugestão dos testes genéticos. A realização de exames para identificar certas condições pode tanto integrar os pacientes em sistemas médicos com tecnologias avançadas quanto excluí-los das interações sociais e oportunidades de trabalho, o que pode resultar em estigmatização.

Diante desses desafios, é fundamental explorar as perspectivas futuras dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer. Como ressaltado por Ding *et al.* (2018), o desenvolvimento de novas tecnologias e abordagens analíticas, como o sequenciamento de próxima geração e a análise de biomarcadores epigenéticos, oferece promessas de avanços significativos na detecção precoce e tratamento do câncer.

Portanto, esta revisão busca fornecer uma visão abrangente sobre a importância dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer, destacando os avanços recentes, os desafios enfrentados e as perspectivas futuras nessa área.

## OBJETIVO

Oferecer uma revisão abrangente sobre o papel dos testes genéticos na detecção precoce do câncer, destacando os avanços tecnológicos, os desafios práticos e éticos e as perspectivas futuras na utilização desses testes na prática clínica.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura. Segundo Mendes *et al.*, (2008), a revisão integrativa permite a síntese de conhecimentos de estudos empíricos e teóricos sobre um tema específico, proporcionando uma compreensão abrangente do assunto.

Nesta revisão, foram consultadas diversas bases de dados, como PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e *Web of Science*. Utilizou-se método de pesquisa com os termos cadastrados no DeCS, combinados pelo operador booleano AND: *((genetic testing) AND (early diagnosis)) AND (cancer)*. Foram incluídos estudos em inglês e português, revisados por pares e com textos completos disponíveis, considerando os últimos 5 anos (2019 – 2024).

Após a primeira etapa de busca, os títulos e resumos dos artigos foram submetidos a uma revisão, e aqueles considerados pertinentes foram selecionados para a fase seguinte. Na segunda fase de análise, os textos completos dos artigos selecionados foram minuciosamente avaliados e integralmente lidos, contribuindo para a elaboração deste estudo. Adicionalmente, estudos relevantes, mesmo que inicialmente fora do escopo da pesquisa, foram incluídos na redação para enriquecer o conteúdo abordado.

Após a seleção dos estudos relevantes, os dados foram analisados e sintetizados de acordo com os objetivos da pesquisa, identificando tendências, lacunas e perspectivas futuras na área.

Por meio da revisão integrativa, espera-se fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre a importância dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer, abordando tanto os avanços quanto os desafios enfrentados nessa área.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os avanços na tecnologia de testes genéticos têm desempenhado um papel fundamental no diagnóstico precoce do câncer, especialmente no contexto do câncer de mama. Estudos como o de Domchek e Offit (2013) destacam a importância da avaliação do risco genético para identificar indivíduos com maior probabilidade de desenvolver câncer de mama hereditário. Essa avaliação permite a realização de testes genéticos específicos, como sequenciamento de genes BRCA1 e BRCA2, como mencionado por Easton *et al.* (2015).

A identificação precoce de mutações nestes genes pode orientar intervenções preventivas, como aconselhamento genético e estratégias de rastreamento intensivo, como ressalta Tung *et al.* (2020). Além disso, a detecção precoce dessas mutações pode influenciar as opções de tratamento e o manejo clínico do câncer de mama, como discutido por Pilie *et al.* (2019).

No entanto, a interpretação dos resultados dos testes genéticos apresenta desafios, conforme destacado por Richards *et al.* (2015). A variedade de variantes genéticas encontradas nos testes genéticos requer uma abordagem cuidadosa na interpretação e aconselhamento genético adequado para os pacientes e suas famílias.

Além do câncer de mama, os testes genéticos também desempenham um papel importante no diagnóstico precoce de outros tipos de câncer. Estudos recentes, como o de Pilie *et al.* (2019), discutem estratégias para direcionar a resposta ao dano no DNA em vários tipos de câncer, mostrando o potencial dos testes genéticos na personalização do tratamento e na identificação de alvos terapêuticos específicos.

De acordo com Tsaousis *et al.*, (2019); Tung *et al.*, (2016); Guindalini *et al.*, (2022), na última década, os painéis multigênicos entraram em destaque na genética médica para diagnosticar doenças. Esta abordagem possibilita a análise simultânea de diversos genes cujas variantes patogênicas estão associadas ao desenvolvimento de síndromes específicas de câncer hereditário. Além disso, esses painéis podem revelar variantes genéticas em regiões menos estudadas dos genes, como regiões intrônicas não codificantes, potencialmente identificando fatores antes não reconhecidos na predisposição ao câncer, Bono *et al.*, (2021); Montalba *et al.*, (2019).

Conforme Sun *et al.*, (2021); Kitazawa *et al.*, (2023), a aplicação de painéis genéticos direcionados híbridos também permite a avaliação simultânea de várias características, incluindo a detecção de variantes da linhagem germinativa. Esses painéis oferecem a capacidade de determinar o status de metilação de oncogenes, identificar fusões genéticas, avaliar a carga mutacional tumoral (TMB) e analisar a instabilidade de microssatélites (MSI). A pesquisa centrada em painéis multigênicos está crescendo e sendo amplamente implementada nos sistemas de saúde de diversos países. Essa adoção possibilita uma análise abrangente e integrada de múltiplas características genéticas de maneira mais eficiente.

Esta discussão reflete a importância e as complexidades dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer, com base em evidências científicas sólidas fornecidas pelas referências citadas. Nos estudos de Valencia *et al.*, (2017), o teste genético é uma ferramenta valiosa que possibilita a identificação de mutações genéticas hereditárias, tanto BRCA quanto não-BRCA, em indivíduos com alto risco de câncer de mama. Isso, por sua vez, ajuda na personalização do tratamento. Dada a gravidade dessa doença, é extremamente benéfico para os profissionais de saúde, incluindo os cirurgiões gerais, entender as razões, interpretações e custos associados aos testes genéticos em pacientes com câncer de mama. O custo é especialmente relevante nesse processo de teste genético e é um ponto que deve ser discutido com os pacientes.

Apesar dos desafios, as perspectivas futuras para os testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer são promissoras. O desenvolvimento de novas tecnologias, como a sequenciamento de próxima geração e a análise de expressão gênica em larga escala, tem o potencial de aprimorar a sensibilidade e a especificidade dos testes genéticos, permitindo uma detecção mais precisa e precoce do câncer (Ding *et al.*, 2018).

Os testes genéticos desempenham um papel crucial no diagnóstico precoce e manejo do câncer, fornecendo informações valiosas sobre o risco genético individual, opções de tratamento e estratégias de prevenção. No entanto, é essencial abordar os desafios na interpretação dos resultados e garantir um aconselhamento genético adequado para maximizar os benefícios desses testes na prática clínica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer é indiscutível, representando uma ferramenta fundamental para a detecção precoce, prognóstico e tratamento personalizado da doença. Os avanços na tecnologia de sequenciamento genético e na análise de biomarcadores genéticos têm permitido uma abordagem mais precisa e eficaz no manejo clínico do câncer, proporcionando benefícios significativos para os pacientes e profissionais de saúde. No entanto, apesar dos benefícios potenciais dos testes genéticos, a implementação eficaz desses testes na prática clínica enfrenta desafios significativos, incluindo questões relacionadas à acessibilidade, custo, aconselhamento genético e interpretação dos resultados. É essencial abordar esses desafios para garantir que todos os pacientes tenham acesso equitativo aos benefícios dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer.

Além disso, as perspectivas futuras dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer são promissoras, com o desenvolvimento contínuo de novas tecnologias e abordagens analíticas. A integração dos testes genéticos em programas de triagem populacional e a personalização do tratamento com base nos perfis genéticos individuais dos pacientes têm o potencial de revolucionar ainda mais a abordagem diagnóstica e terapêutica do câncer no futuro. Portanto, é essencial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento nessa



área, colaborando entre cientistas, profissionais de saúde, formuladores de políticas e pacientes para maximizar os benefícios dos testes genéticos no diagnóstico precoce e tratamento do câncer.

Este estudo reitera a importância dos testes genéticos no diagnóstico precoce do câncer, enfatizando a necessidade de superar desafios e explorar perspectivas futuras para maximizar seu potencial na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, Borstelmann N, Iglehart JD, Schildkraut KR, Winer EP. **Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2.** J Clin Oncol [Internet]. 1999 [acesso 10 fev 2024];17(3):1040. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.1040 » <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.1040>

Bono M., Fanale D., Incorvaia L., Cancelliere D., Fiorino A., Calò V., Dimino A., Filorizzo C., Corsini LR, Brando C., et al. **Impacto de variantes deletérias em outros genes além do BRCA1/2 detectados em pacientes com câncer de mama/ovário e pâncreas por testes de painel multigênico baseado em NGS: Olhando por cima da cobertura.** *ESMO Aberto*. 2021; 6 :100235. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100235.

Couch FJ, Nathanson KL, Offit K: **Duas décadas após BRCA: estabelecendo paradigmas no cuidado e prevenção personalizados do câncer.** *Science* 343 (6178): 1466-70, 2014.

Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, et al. **Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics.** *Cell*. 2018;173(2):305-320.e10. doi:10.1016/j.cell.2018.03.033.

Domchek, S. M., & Offit, K. (2013). **Breast cancer risk assessment and genetic testing: The promise and pitfalls of genomics.** American Society of Clinical Oncology Educational Book, 33, e38-e46.

Easton, D. F., Pharoah, P. D., Antoniou, A. C., Tischkowitz, M., Tavtigian, S. V., Nathanson, K. L., ... & Eeles, R. A. (2015). **Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk.** *New England Journal of Medicine*, 372(23), 2243-2257.

Gornick, M. C., Kurian, A. W., An, L. C., Fagerlin, A., Jagsi, R., Katz, S. J., & Hawley, S. T. (2018). **Knowledge regarding and patterns of genetic testing in patients newly diagnosed with breast cancer participating in the iCanDecide trial.** *Cancer*, 124(20), 4000–4009. <https://doi.org/10.1002/cncr.31731>

Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y., Freitas É., Monteiro FPM, Valim A., Schlesinger D., et al. **Detecção de variantes germinativas em pacientes brasileiras com câncer de mama utilizando testes de painel**

**multigênico.** *Ciência. Rep.* 2022; 12 :4190. doi: 10.1038/s41598-022-07383-1.

Kitazawa S., Chiyoda T., Nakamura K., Sakai K., Yoshihama T., Nishio H., Kobayashi Y., Iwata T., Banno K., Yamagami W., et al. **Disponibilidade clínica e características de testes de painel multigênico para câncer ginecológico recorrente/avançado.** *Internacional J. Clin. Oncol.* 2023; 28 :1554–1562. doi: 10.1007/s10147-023-02398-8.

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P., & GALVÃO, C. M. (2008). **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758-764.

Montalban G., Bonache S., Moles-Fernández A., Gisbert-Beamud A., Tenés A., Bach V., Carrasco E., López-Fernández A., Stjepanovic N., Balmaña J., e outros . **A triagem de regiões intrônicas profundas de BRCA1/2 por sequenciamento genético direcionado identifica a primeira variante germinativa de BRCA1 causando ativação de pseudoexon em uma paciente com câncer de mama/ovário.** *J. Med. Genet.* 2019; 56 :63–74. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105606.

Neves, N. M. B. C.; Boaventura, C. S.; Costa, M. A. F.; Bitencourt, A. G. V. (2022). **Implicações éticas dos testes genéticos de suscetibilidade ao câncer de mama.** *Pesquisa em Bioética*, 30(3), e3557. <https://doi.org/10.1590/1983-80422022303557PT>

Petrova D, Cruz M, Sánchez MJ. **BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: a scoping review and a primer on ethical implications.** *Breast* [Internet]. 2022 [acesso 10 fev 2024];61:66-76. DOI: 10.1016/j.breast.2021.12.005 » <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.005>

Pilie, P. G., Tang, C., Mills, G. B., & Yap, T. A. (2019). **State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer.** *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(2), 81-104.

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Hegde, M. (2015). **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.** *Genetics in Medicine*, 17(5), 405-424.

Schienda, J., & Stopfer, J. (2020). **Cancer Genetic Counseling-Current Practice and Future Challenges.** *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 10(6), a036541. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036541>

Sun L., Wu A., Bean GR, Hagemann IS, Lin CY **Testes Moleculares em Câncer de Mama: Situação Atual e Direções Futuras.** *J. Mol. Diagnóstico.* 2021; 23 :1422–1432. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.026.

Theobald KA, Susswein LR, Marshall ML, et al.: **Utilidade do teste rápido de câncer hereditário no tratamento cirúrgico de pacientes com um novo diagnóstico de câncer**



**de mama.** *Ann Surg Oncol* 25 (12): 3556-3562, 2018.

Tsaousis GN, Papadopoulou E, Apessos A, et al. **Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations.** *BMC Cancer.* 2019;19(1):535. Published 2019 Jun 3. doi:10.1186/s12885-019-5756-4.

Tung N., Lin NU, Kidd J., Allen BA, Singh N., Wenstrup RJ, Hartman AR, Winer EP, Garber JE **Frequência de mutações germinativas em 25 genes de suscetibilidade ao câncer em uma série sequencial de pacientes com câncer de mama.** *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 :1460–1468. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0747.

Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., ... & Haffty, B. G. (2020). **Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology guideline.** *Journal of Clinical Oncology*, 38(18), 2080-2106.

Valencia OM, Samuel SE, Viscusi RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. **The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review.** *JAMA Surg.* 2017;152(6):589-594. doi:10.1001/jamasurg.2017.0552