



## **PROGRAMA PERSONALIZADO DE PREVENÇÃO E RASTREAMENTO ONCOLÓGICO BASEADO EM FATORES DE RISCO GENÉTICOS E AMBIENTAIS DA CLÍNICA PERSONAL - ONCOLOGIA DE PRECISÃO E PERSONALIZADA - "CHECK-UP" ONCOLÓGICO PERSONALIZADO**

Autor: Dr. André Márcio Murad. Diretor Clínico da Personal. Médico Oncologista. Mestre em Ginecologia. Doutor em Gastroenterologia e Pós-Doutorando em Genética

- O inédito Programa de Check-Up Oncológico Personalizado visa não só a salvar vidas e reduzir a incidência e a mortalidade por câncer mas também a baixar dramaticamente os custos cada vez mais exorbitantes das empresas e planos de saúde com tratamentos oncológicos de pacientes com doença avançada, uma vez que todos os esforços são empreendidos para se prevenir o câncer ou para que ele seja detectado em fase inicial, portanto curado com cirurgia apenas.

- Tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer têm aumentado em nosso meio. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as mortes por câncer aumentaram 31% no Brasil em 15 anos, atingindo a cifra de 223,4 mil no ano 2015, sendo que no início deste século o número de mortes ao ano era de 152 mil. O câncer hoje é a segunda causa de mortes no País.

- Ao contrário do que antigamente se supunha, a predisposição genética é responsável por cerca de 32% dos casos dos casos de câncer, e não apenas por 10 a 15% dos casos. Um estudo publicado recentemente na revista JAMA, com o acompanhamento de 200.000 gêmeos univitelinos e bivitelinos nórdicos por um período médio de 32 anos demonstrou que a incidência de câncer hereditário foi de 32% na média, mas que em determinados tumores como o de próstata, atingiu 54% dos casos. Os tumores mais relacionados foram de os de próstata, pele (incluindo o melanoma), ovário, rim, mama, intestino, e útero. Além dos fatores genéticos, o câncer pode ser causado por fatores ambientais, portanto potencialmente removíveis ou evitáveis como o tabagismo, a exposição excessiva à luz solar, a ingestão exagerada de bebidas alcoólicas, a obesidade, o sedentarismo, a dieta inadequada (rica em gordura animal, gordura trans, alimentos defumados, salgados e artificialmente conservados, enlatados, embutidos, com excesso de carne vermelha e pobre em legumes, verduras, frutas, peixes e grãos). Além destes fatores, agentes ocupacionais como asbesto, solventes orgânicos e anilina também são implicados. Os possíveis ou potenciais fatores devem ser avaliados individualmente para cada cliente, sendo então elaborado um programa para a remoção ou atenuação dos mesmos como, por exemplo, o tratamento para abandono do tabagismo com ou sem uso de drogas específicas para este fim, ou o programa de

recondicionamento alimentar e prática de exercícios físicos regulares.

Modernos programas de informática específicos para o cálculo de risco para vários tumores, podem utilizados. Paralelamente, os clientes serão submetidos periodicamente aos exames de rastreamento para diagnóstico precoce, também escolhidos após o conhecimento dos riscos individuais de cada cliente.

- As tecnologias atuais permitem a rápida e precisa identificação das síndromes de predisposição genética ao câncer através de painéis específicos de análise de múltiplos genes, que uma vez alterados em sua estrutura, número ou função, podem determinar o aparecimento de um ou mais tipos de câncer e muitas vezes em idade mais precoce que a usual.

- No “Check up Oncológico” PERSONALIZADO da Clínica Personal, os clientes são submetidos individualmente a uma identificação clínica, ambiental e familiar de sua suscetibilidade a cânceres e, a partir daí, é instituída uma série de medidas preventivas e de rastreamento para sua detecção precoce, além de um acompanhamento periódico.

- A suspeita de síndromes genéticas de predisposição ao câncer deve ser feita sempre quando houver mais de um caso de um mesmo tipo ou tipos variados de câncer em parentes de uma mesma família e que ocorrem principalmente em idade abaixo de 55 anos. A importância da suspeita bem fundamentada é que hoje podemos estabelecer o diagnóstico preciso destas síndromes hereditárias através do emprego dos modernos exames genéticos realizados no DNA retirado da saliva, que detectam estas mutações nos genes específicos, através de painéis genômicos germinativos obtidos pela tecnologia de NGS (Sequenciamento Genômico de Nova Geração). Tal identificação é vital na prevenção e no diagnóstico precoce destes tumores, o que propiciará medidas preventivas que variam desde a correta orientação dietética, orientação para perda de peso, a prática de exercícios físicos, o rastreamento periódico (que pode incluir exames clínicos, endoscópicos e radiológicos) e até mesmo medidas cirúrgicas, como a remoção profilática do intestino grosso, tireóide e mesmo ovários e mamas, nos casos indicados.

- O Laboratório Personal – Diagnósticos de Precisão - oferece o Painel de triagem Oncoalvo Germinativo - com 20 genes. Realizado por Sequenciamento de Nova Geração no equipamento Ion Torrent S2 da Thermo Fisher: trata-se de um painel de baixo custo, compacto, mas de alta abrangência, pois detecta cerca de 90% a 95% das síndromes hereditárias de predisposição a câncer (mama, ovário, próstata, colo-retal, endométrio, pâncreas, estômago, melanomas e gliomas) sem os inconvenientes gerados por painéis mais extensos e mesmo pelo mapeamento de todo o genoma germinativo, os quais muitas vezes acarretam dúvidas diagnósticas, como as denominadas "VUS" - Variação Gênica de Significado Indeterminado, que por si só geram questões, controvérsias, desinformações, pânico e muitas vezes condutas equivocadas e não estabelecidas na literatura médica. Material utilizado: saliva.

- A entrevista médica, o histórico ambiental e familiar de câncer, o exame clínico completo e minucioso e os eventuais exames complementares, especializados e genéticos são coordenados por um só profissional que possui especialização em oncologia preventiva e oncogenética, e são realizados de forma integrada, no mesmo

endereço e em um só dia, o que confere comodidade aos clientes e rapidez nos resultados.

- Os exames são solicitados de forma individualizada e personalizada, escolhidos mediante o perfil de risco de cada cliente, e não de forma universalizada e indistinta, como é feito a pelos Check-Ups oferecidos atualmente. Sem uma personalização baseada em fatores de risco genéticos e ambientais, os exames correm o risco de se tornarem caros e inefetivos, como as dosagens PSA para todos os homens acima de 50 anos e mamografia para todas as mulheres acima de 40 anos. Os estudos mais recentes demonstraram que o emprego destas modalidades de rastreamento de forma indistinta e generalizada não propicia a redução da mortalidade dos pacientes. Sem uma personalização baseada em fatores de risco genéticos e ambientais, os exames correm o risco de se tornarem caros e inefetivos, como as dosagens PSA para todos os homens acima de 50 anos e mamografia para todas as mulheres acima de 40 anos. Os oncologistas têm em sua experiência vários casos bem documentados de mulheres que se submetiam a mamografias semestrais mas que faleceram de câncer avançado de cólon ou pâncreas, para exemplificação. Adicionalmente, exames radiológicos realizados de forma repetitiva e em pacientes portadores de determinadas mutações em genes de de auto-reparação do DNA podem inclusive ser responsáveis pelo paradoxal aumento do risco de cânceres, como é o caso da utilização de mamografias de rastreamento em mulheres portadoras de mutação dos genes BRCA-1 e 2 e síndrome de predisposição a câncer de mama e ovário com idade abaixo dos 30 anos. Para estas, o exame ideal é a ressonância nuclear magnética, e não a mamografia. Desta feita, o Check-Up Personalizado e baseado nos fatores de risco genéticos/ambientais individuais se coloca como o mais apropriado e custo-efetivo e se constitui no grande avanço na prevenção e rastreamento do câncer que temos na atualidade.

- Oferecemos também um programa de palestras e workshops sobre prevenção e rastreamento do Câncer para clientes, grupos de pacientes, empresas, planos da saúde e também para médicos e profissionais da área da saúde.

- As etapas do processo de “Check-up” Oncológico

O programa é desenvolvido em consultórios médicos especiais da clínica Personal, equipados para realização da entrevista médica, bem como para o exame clínico completo e coleta dos exames necessários, incluindo-se o painl genético. Na medida da necessidade, exames complementares, como os exames laboratoriais, citopatológicos e radiológicos são solicitados. Um profissional especializado em Oncologia Preventiva e Oncogenética coordena todas as etapas do programa e assume a responsabilidade sobre o cliente. Todos são inicialmente submetidos a uma minuciosa anamnese, a qual determinará todos os possíveis fatores de risco para câncer daquele indivíduo, como gênero, idade, raça, ocupação, história pregressa, exposição a agentes ambientais, como histórico dietético, hábitos de vida, tabagismo, etilismo, consumo de medicamentos e drogas, exposição à luz solar, sedentarismo e prática de exercícios físicos, exposição ocupacional e uma detalhadíssima coleta do histórico familiar, incluindo a realização do heredograma, se indicado. O exame físico será completo, detalhado e abrangente, incluindo-se o exame da cavidade oral/orofaringe/laringoscopia indireta, da cabeça e pescoço, tireóide, linfonodos, toda a pele (incluindo-se nádegas e pés) e fâneros – incluindo-se o recurso fotográfico para lesões que necessitem de acompanhamento

evolutivo, exame detalhado das mamas e axilas, o exame ginecológico (mulheres), o toque retal (homens e mulheres), exame dos testículos (homens) e fundoscopia ocular. As mulheres serão instruídas para a realização mensal do auto-exame das mamas, utilizando peças desenvolvidas pelo projeto Mama Amiga, assim como os homens, o auto-exame dos testículos. Os auto-exames da pele, boca e pescoço serão também estimulados. A pesquisa de sangramento oculto nas fezes em homens e mulheres será solicitada a partir dos 45 anos, bem como o Papanicolau do colo uterino em mulheres em idade sexualmente ativa. A mamografia (e/ou ultra-som) será solicitada rotineiramente para mulheres acima dos 40 anos (nos casos de síndromes hereditárias comprovadas pelo teste genético, a partir dos 30 anos). Nestes casos, pode ser optado por uma ressonância nuclear magnética). Exames mais específicos ou de rastreamento de outros tumores, como PSA, ressonância nuclear magnética das mamas ou mesmo mamografia para mulheres abaixo dos 40 anos, colonoscopias, endoscopias digestivas altas, pesquisa de H. pylori e exames de imagem abdominais e pélvicos serão indicados dependendo da avaliação do risco individual (ex.: RNM das mamas em idade mais precoce e ultrasonografia transvaginal em pacientes com síndrome dos cânceres de mama e ovário familiar e colonoscopia para os clientes com síndromes familiares de câncer intestinal). Cada cliente será avaliado como um todo, e por um só profissional, e não de forma incompleta e segmentar, como se faz atualmente nos “check-up’s” ginecológicos ou urológicos.

- Quando o painel germinativo deve ser solicitado

A suspeita de síndromes genéticas de predisposição ao câncer deve ser feita sempre quando houver vários casos de um mesmo tipo ou tipos variados de câncer em parentes de uma mesma família e ocorrendo em idade abaixo de 55 anos. O teste deve ser realizado no portador da neoplasia e, se positivo, os demais membros da família deverão ser investigados. Na impossibilidade de ser o portador do câncer, o teste será feito em um parente de primeiro grau que teve o tumor em idade mais precoce. Obviamente as regras são individualizadas para cada tipo de tumor e cada síndrome genética suspeitada. O oncologista responsável pelo programa tem formação adequada em Oncogenética para o manejo destas investigações. EXEMPLO DE UMA SITUAÇÃO PRÁTICA:

Critério para realização do painel germinativo na suspeita de Síndrome de LI-FRAUMENI (SLF):

- Indivíduos com parentes positivos para mutação no TP53
- Indivíduos com critério clássico para SLF:
  - .Diagnóstico < 45 anos com sarcoma;
  - .Parente de 1º Grau com câncer < 45 anos;
  - .Parente 2º e 3º Grau adicionais do mesmo ramo da família diagnosticado < 45 anos ou com sarcoma em qualquer idade.
- . Câncer de Mama com idade < 35 anos.

- Painel inicial oferecido pelo Laboratório Personal:

Painel Oncoalvo Germinativo - com 20 genes. Realizado por Sequenciamento de Nova Geração no equipamento Ion Torrent S2 da Thermo Fisher. Painel de baixo custo,

compacto, mas de alta abrangência, pois detecta cerca de 95% das síndromes hereditárias de predisposição a câncer (mama, ovário, próstata, colo-retal, endométrio, melanoma, gliomas, pâncreas e gástrico) sem os inconvenientes gerados por painéis mais extensos e mesmo pelo mapeamento de todo o genoma germinativo, os quais muitas vezes acarretam dúvidas diagnósticas, como as denominadas "VUS" - Variação Gênica de Significado Indeterminado, que por si só geram questões, controvérsias, desinformações, pânico e muitas vezes condutas equivocadas e não estabelecidas na literatura médica. Material: saliva. Custo: R\$1.200,00.

#### Genes avaliados

CDK4, CDH1, MLH1, TP53, PTEN, APC, STK11, CDKN2A (p16INK4a e p14ARF), RAD51D, BRCA2, BRCA1, CHEK2, MUTYH bialélico e monoalélico, BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, MSH2, MSH6, ATM.

Painéis mais extensos ou específicos somente serão solicitados em casos especiais.

#### - Medidas complementares

- a) Vacinação: vacina para hepatite B e HPV, nos casos indicados
- b) Aconselhamento para prática do sexo seguro (ex: uso de preservativo): previne câncer de colo uterino, ânus, vagina, vulva e orofaringe (infecção pelo vírus HPV) e AIDS (que, por sua vez, predispõe a vários tipos de câncer)
- c) Erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* com uso de antibioticoterapia: prevenção do câncer gástrico em pacientes com história familiar de câncer gástrico e com lesões pré-malignas de estômago, que demonstrem presença desta bactéria.
- d) Uso de quimiopreventivos: drogas que previnem o aparecimento de câncer, como o tamoxifeno e ácido acetilsalicílico poderão ser utilizadas em casos selecionados, com rigoroso acompanhamento especializado.
- e) Encaminhamento eventual para especialistas para tratamento de dependência a tabaco, álcool e drogas
- f) Orientação dietética e eventual encaminhamento para nutricionistas e endocrinologistas

#### - Custo do Check-up

A clínica Personal se compromete a realizar as consultas médicas e os exames complementares que se fizerem necessários (ultra-sonografias, endoscopias, exames cito-patológicos e biópsias e procedimentos cirúrgicos ambulatoriais como, por exemplo, remoção de uma lesão de pele suspeita ou uma biópsia de linfonodo) sendo remunerada pela tabela de consultas e procedimentos da CBHPM/TUSS ou outra tabela similar negociada previamente. O custo do painel Oncoalvo germinativo é de R\$1.200,00

## **CHECK-UP ONCOLÓGICO: DÚVIDAS MAIS FREQUENTES.**

### **1) Quem deve ser submetido ao check-up ? E a partir de quando ?**

Qualquer pessoa acima dos 40 anos. Ou antes, em caso de casos de câncer na família ocorrido abaixo desta idade, quando deve-se realizá-lo 2 a 3 anos antes da idade de ocorrência do câncer naquele familiar (quando houver mais de um caso, 2 a 3 anos antes da idade do parente no qual o câncer ocorreu primeiro). Entretanto, as recomendações quanto a alimentação saudável, exercícios físicos, combate ao tabagismo, redução da exposição à luz solar e auto-exames devem ser feitas desde a mais tenra idade. Os exames de Papanicolau devem iniciar-se tão logo as mulheres iniciem sua atividade sexual.

### **2) Qual o profissional deve realizar o check-up?**

Admite-se que estes exames e toda a orientação sejam realizados por um especialista com conhecimento profundo na área de câncer e oncologia, incluindo conhecimento de oncogenética, ginecologia, biologia molecular, epidemiologia e estatística, nutrição médica, dermatologia oncológica e medicina ocupacional. Existe hoje dentro da especialidade de Oncologia uma subespecialidade: a Oncologia Preventiva, que cuida destes aspectos. Portanto, o ideal seria um Oncologista com experiência e prática em Oncogenética e Oncologia Preventiva.

### **2) Há casos de pessoas submetidas a exames preventivos que logo em seguida desenvolveram câncer e faleceram. Como se explica este fato?**

Este é uma situação comum. Por exemplo, a paciente é submetida anualmente a mamografias e a exames ginecológicos, mas seu seu risco maior é de adquirir um câncer de intestino, devido à sua predisposição genética familiar. Assim, este tumor não é diagnosticado precocemente e a paciente dele falece, apesar de consultar-se com o ginecologista anualmente, sendo que este profissional não é habilitado para avaliar o risco de câncer de intestino, realizar toques retais, pesquisa de sangue oculto fecal, colonoscopia, etc. Isto ocorre pelo fato de que hoje, os exames são feitos e orientados de forma SEGMENTADA, por profissionais diferentes, que só se preocupam com os cânceres de sua área: ginecologistas, urologistas, proctologistas, etc. O RISCO DE CÂNCER E AS MEDIDAS PREVENTIVAS E DE DIAGNÓSTICO PRECOCE DEVEM SER AVALIADOS DE FORMA GLOBAL E INDIVIDUAL, PREFERENCIALMENTE POR UM SÓ PROFISSIONAL. MUITAS VEZES, DEVE-SE LANÇAR MÃO DE TESTES GENÉTICOS E DE UMA AVALIAÇÃO PROFUNDA DOS FATORES DE RISCO PARA CADA PACIENTE INDIVIDUALMENTE. POR ISTO, ESTE PROGRAMA DEVE SER CONDUZIDO POR PROFISSIONAIS APROPRIADOS E EM LOCAIS ADEQUADOS PARA ESTA FINALIDADE (AMBULATÓRIOS OU CLÍNICAS ESPECÍFICAS DE PREVENÇÃO E CHECK-UP ONCOLÓGICO)

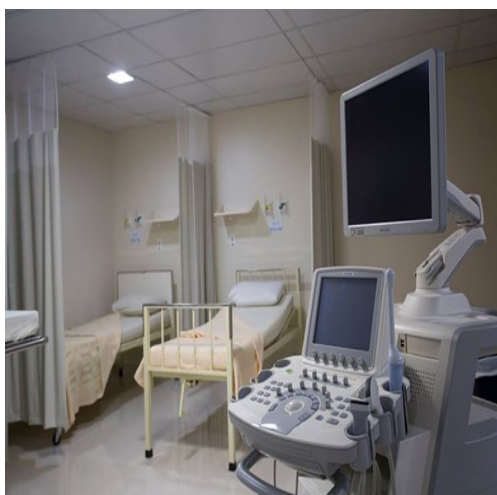
### **3) É possível definir o risco individual de se ter câncer ?**

Sim. Para vários tipos de câncer é possível avaliar o risco da doença aparecer, na dependência dos fatores individuais, ambientais e hereditários. O risco pode ser avaliado e então atenuado ou mesmo eliminado através de exames periódicos

direcionados ou medidas preventivas, clínicas ou cirúrgicas. Os possíveis ou potenciais fatores serão avaliados individualmente para cada cliente, e é então feito um trabalho para a remoção ou atenuação dos mesmos como, por exemplo, o programa de abandono do tabagismo, utilizando-se principalmente drogas específicas para este fim, ou um programa de reeducação alimentar, condicionamento físico e para perda de peso. Modernos programas de computador, específicos para o cálculo de risco para vários tumores podem ser empregados. Paralelamente, os clientes são submetidos periodicamente aos exames de rastreamento para diagnóstico precoce, também escolhidos após o conhecimento dos riscos individuais de cada cliente. Os exames sempre compreendem o exame clínico completo e minucioso, incluindo-se os da cavidade oral, cabeça e pescoço da pele, das mamas, o exame ginecológico (mulheres), o toque retal (homens e mulheres), e exame dos testículos (homens). As mulheres são instruídas para a realização mensal do auto-exame das mamas, assim como os homens, o auto-exame dos testículos. Os auto-exames da pele, pescoço e da boca são também estimulados. A pesquisa de sangue oculto nas fezes em homens e mulheres a partir dos 45 anos, o Papanicolau do colo uterino em mulheres em idade sexualmente ativa, a mamografia para mulheres acima dos 40 anos e a dosagem de PSA para homens acima de 40 anos com risco aumentado para câncer de próstata devem ser solicitados de rotina e subsequentemente, a cada visita de controle. Exames mais específicos ou de rastreamento de outros tumores são indicados baseados na avaliação do risco individual (ex: mamografias mais precoces em pacientes com síndrome do câncer de mama familiar e colonoscopia para os clientes com síndromes familiares de câncer intestinal). Cada cliente deve ser avaliado como um todo, e por um só profissional, e não de forma incompleta e segmentar, como se faz atualmente nos “check up’s” cardiológicos, ginecológicos ou urológicos.

4) Como um ambulatório ou unidade de prevenção e “check up” oncológico especializado pode ajudar?

Através de uma entrevista detalhada, que inclui uma análise da história familiar e dos hábitos individuais, pode-se identificar uma série de fatores que predis põem ao câncer. Estes fatores são submetidos a um complexo estudo estatístico que define individualmente o risco para o câncer. Uma vez que se identifique um risco acima do habitual, podem ser tomadas medidas individuais para a prevenção do câncer. Elas incluem mudanças de hábitos e, se necessário, o uso de novos medicamentos que previnem certos tipos de câncer. Nos casos onde exista suspeita de algum fator hereditário, o laboratório de Genética Molecular poderá fazer e interpretar exames de DNA, que auxiliam a definir os riscos – o chamado Exoma Germinativo.



Rua Piauí, 150. Bairro Santa Efigênia. Fone 31.32413832. Belo Horizonte, MG

[WWW.PERSONALONCOLOGIA.COM.BR](http://WWW.PERSONALONCOLOGIA.COM.BR)



