

## **APOSTILA 1º MÓDULO - PÓS-GRADUAÇÃO MÉDICA EM ONCOLOGIA CLÍNICA**

### **Módulo 1- Fundamentos da Oncologia Clínica I – Ciências Básicas e Tecnologia**

#### **Introdução**

A compreensão dos fundamentos biológicos e tecnológicos do câncer é essencial para a prática da oncologia clínica moderna. Este primeiro módulo aborda os princípios básicos da oncologia – desde a biologia molecular do câncer e imunologia tumoral até inovações tecnológicas e pesquisa translacional – oferecendo uma base científica sólida para embasar decisões clínicas. Iniciaremos pelos conceitos fundamentais da biologia do câncer, explorando como alterações genéticas e moleculares levam à transformação maligna. Em seguida, discutiremos a imunologia tumoral, incluindo como o sistema imune interage com o câncer e as bases da imunoterapia. Abordaremos também tecnologias avançadas em oncologia, como o sequenciamento genômico de nova geração, modelagem molecular de fármacos e o uso de simulação/realidade virtual no treinamento oncológico. Por fim, examinaremos a pesquisa translacional, mostrando como descobertas de laboratório – biomarcadores e terapias-alvo – são aplicadas na clínica (oncogenômica). Ao longo do texto, referências científicas e diretrizes serão citadas para reforçar os conceitos apresentados. Espera-se que, ao final deste módulo, o médico pós-graduando tenha uma visão aprofundada porém clara desses fundamentos, facilitando a compreensão dos módulos clínicos subsequentes.

#### **1. Conceitos Fundamentais da Biologia do Câncer**

##### **1.1 Carcinogênese: mecanismos moleculares, mutações genéticas, oncogenes e genes supressores tumorais**

Carcinogênese refere-se ao processo de formação do câncer, no qual células normais acumulam alterações genéticas e epigenéticas que resultam em proliferação descontrolada e outras características malignas. Trata-se de um processo multietapas, envolvendo sucessivas mutações em genes-chave, o que gradualmente converte uma célula normal em uma célula cancerosa. Estudos clássicos sugerem que quatro a seis eventos mutacionais independentes podem ser necessários, em média, para que uma célula adquira o fenótipo maligno completo. Essas alterações ocorrem em diferentes classes de genes, principalmente proto-oncogenes (que ao serem ativados se tornam oncogenes) e genes supressores tumorais (que causam câncer quando inativados).

- Proto-oncogenes e oncogenes: Proto-oncogenes são genes normais que regulam o crescimento e divisão celular. Quando sofrem mutação ativadora (ou amplificação gênica, translocação etc.), tornam-se oncogenes – genes “danosos” que promovem proliferação mesmo na ausência de sinais de crescimento. Em analogia, se a célula fosse um carro, o proto-oncogene funciona como um pedal do acelerador que controla a velocidade normal; já o oncogene seria esse pedal preso no fundo, acelerando sem controle. Exemplos: mutações

pontuais em RAS podem mantê-lo constitutivamente ativo (sinal mitogênico constante), translocações como BCR-ABL criam uma tirosina quinase oncogênica hiperativa, e amplificações do gene HER2 levam à superexpressão de um receptor de crescimento em câncer de mama. A maioria das mutações oncogênicas em humanos é adquirida ao longo da vida (somática) e não herdada germinativamente.

- **Genes supressores tumorais:** São genes cuja função normal é frear a divisão celular, reparar danos ao DNA ou induzir apoptose (morte celular programada) em células danificadas. Quando esses “freios” falham (por mutações inativadoras em ambas as cópias do gene), a célula perde restrições de crescimento. Diferentemente dos oncogenes (onde uma única mutação ativadora já confere um ganho de função maligno), nos supressores tumorais geralmente é preciso perder a função de ambas as cópias alélicas para efetivamente remover o freio – a chamada “hipótese dos dois hits” de Knudson. Alterações herdadas em genes supressores explicam muitos cânceres familiares: por exemplo, famílias com mutação germinativa em RB1 (retinoblastoma) ou TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) já carregam o primeiro “hit” em todas as células, bastando um segundo evento somático para iniciar a tumorigênese. Contudo, assim como nos oncogenes, a maior parte das mutações em supressores tumorais em cânceres esporádicos são adquiridas ao longo da vida e não herdadas. Um exemplo notável é o gene TP53 (que codifica a proteína p53): mutações inativando p53 são encontradas em mais de 50% de todos os cânceres humanos, ilustrando sua importância crítica como guardião do genoma.

Os danos ao DNA que levam a essas mutações podem ser causadas por carcinógenos químicos, radiação, vírus oncogênicos ou erros durante a replicação. Independentemente da fonte, o resultado da carcinogênese molecular é a ativação de vias promotoras de crescimento e inibição de controles de reparo e morte celular, rompendo o equilíbrio homeostático. Além de oncogenes e supressores tumorais, outras categorias de genes importantes incluem os genes de reparo de DNA (quando defeituosos, levam à instabilidade genômica) e genes reguladores de senescência e imortalidade (ex: hTERT, que codifica a telomerase). A manutenção do comprimento dos telômeros por reativação da telomerase é um mecanismo-chave que confere imortalidade replicativa às células cancerosas, permitindo divisões ilimitadas – algo que células normais não conseguem devido ao encurtamento telomérico.

## 1.2 Biologia molecular tumoral e vias de sinalização alteradas no câncer

As alterações genéticas da carcinogênese conferem às células malignas várias capacidades biológicas distintas, frequentemente chamadas de “marcas” ou “hallmarks” do câncer. Em um influente modelo conceitual, Hanahan e Weinberg descreveram inicialmente seis capacidades fundamentais adquiridas por células tumorais durante a progressão neoplásica. Entre essas características estão: auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais anti-crescimento, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada e capacidade de invasão e metástase. Anos depois, foram adicionadas outras facetas, incluindo a reprogramação do metabolismo energético e a evasão do sistema imune, bem como condições habilitadoras como instabilidade genômica e inflamação tumoral crônica. Em conjunto, esses processos descrevem a complexidade fenotípica do câncer e refletem as

alterações em múltiplas vias moleculares dentro da célula maligna.

No nível de biologia molecular, células tumorais apresentam desregulação de vias de sinalização que controlam proliferação, diferenciação, sobrevivência e outros comportamentos celulares normais. Vias clássicas frequentemente alteradas no câncer incluem, por exemplo:

- A via de sinalização mitogênica RAS-RAF-MEK-ERK, acionada por fatores de crescimento (como EGF) e frequentemente hiperativada por mutações em RAS ou BRAF.
- A cascata PI3K/AKT/mTOR, que regula crescimento, metabolismo e sobrevivência celular, também comumente ativada por mutações (PIK3CA) ou perda de freios (PTEN).
- Vias de desenvolvimento celular reaproveitadas pelo tumor, como a via Wnt/ $\beta$ -catenina (associada a manutenção de células-tronco e frequentemente mutada em câncer de cólon), e a via Notch, importante em decisões de destino celular.
- A sinalização pró-inflamatória via NF- $\kappa$ B, que quando cronicamente ativada confere vantagem de sobrevivência e proliferação às células malignas.

Essas vias não operam isoladamente – elas se interconectam em redes complexas de sinalização. Alterações oncológicas pontuais (uma mutação em KRAS, por exemplo) acabam perturbando múltiplos circuitos celulares. O resultado é o rompimento da regulação normal: as células cancerosas passam a estimular crescimento desenfreado, ignorar sinais de parada do ciclo celular, evitar apoptose mesmo com DNA danificado, invadir tecidos vizinhos e se estabelecer em órgãos distantes. Além disso, tumores desenvolvem um microambiente tumoral próprio, composto por células inflamatórias, fibroblastos e vasos sanguíneos neoformados, que interagem com as células cancerosas e podem promover fenômenos como angiogênese (formação de vasos para nutrir o tumor) e imunossupressão local.

Um conceito importante é o da instabilidade genômica: muitos tumores apresentam taxas elevadas de mutação devido a defeitos nos sistemas de reparo de DNA (por exemplo, mutações nos genes de reparo de mismatch – MMR – em tumores de cólon microsatélite instáveis). Essa instabilidade gera heterogeneidade celular, combustível para a seleção de subclones mais agressivos ou resistentes a terapias. Em suma, a biologia molecular tumoral é marcada por uma cascata de alterações que conferem às células cancerosas vantagens seletivas de crescimento e sobrevivência, em detrimento dos controles normais do organismo.

### **1.3 Fundamentos de genética do câncer e síndromes hereditárias (ex.: BRCA, síndrome de Lynch)**

Apesar de a maioria dos cânceres ser esporádica (decorrente de mutações adquiridas), uma parcela importante resulta de predisposição hereditária. Genética do câncer engloba tanto mutações somáticas (restritas ao tumor) quanto mutações germinativas (presentes em todas as células do indivíduo e transmitidas nas famílias) que aumentam o risco de câncer.

Identificar predisposições hereditárias é crucial, pois permite rastreamento precoce, medidas de redução de risco e aconselhamento genético.

Entre as principais síndromes hereditárias de câncer estão:

- Mutações em BRCA1/BRCA2 – síndrome de câncer de mama e ovário hereditários: Mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2 conferem alto risco de câncer de mama e ovário, além de aumentarem o risco de outros tumores (próstata, pâncreas, melanoma etc.). Famílias com essa síndrome costumam apresentar múltiplos casos desses cânceres, frequentemente em idade jovem, incluindo câncer de mama masculino. Os genes BRCA atuam na reparação de DNA por recombinação homóloga; sua perda predispõe a instabilidade genômica e carcinogênese especialmente em tecidos hormonais.
- Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose): Causada por mutações hereditárias em genes de reparação de pareamento de bases (MMR), como MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2. Leva a alto risco de câncer colorretal (tipicamente antes dos 50 anos) e eleva o risco de câncer de endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, trato biliar, urinário, entre outros. Tumores de Lynch exibem frequentemente instabilidade de microssatélites (MSI) devido à deficiência de reparação de DNA. O reconhecimento dessa síndrome permite medidas profiláticas (como colonoscopias frequentes) e direciona testes específicos nos tumores (imunohistoquímica ou PCR de MSI) como triagem em casos de câncer colorretal.
- Síndrome de Li-Fraumeni: Mutações germinativas em TP53; associa-se a múltiplos cânceres em idade jovem, incluindo sarcomas, câncer de mama, leucemias, tumores cerebrais e carcinoma adrenocortical. Devido ao papel central de p53 na resposta a danos genéticos, indivíduos com Li-Fraumeni têm risco elevado de diversos tumores ao longo da vida.
- Síndrome de Cowden: Mutações em PTEN; predispõe a câncer de mama, tireoide (não medular) e lesões mucocutâneas características. PTEN é um gene supressor que regula a via PI3K/AKT; sua perda ativa a via proliferativa, aumentando o risco de neoplasias.
- Síndrome de Peutz-Jeghers: Mutações em STK11; caracteriza-se por polipose hamartomatosa gastrointestinal e pigmentação mucocutânea, com risco aumentado de tumores de pâncreas, cólon, estômago, mama, entre outros.

Esses são apenas alguns exemplos; há diversas outras síndromes (APC na polipose adenomatosa familiar, VHL em tumores renais, RET no carcinoma medular de tireoide familiar etc.). Em geral, uma história familiar positiva para cânceres específicos em múltiplos parentes de primeiro grau, ou casos de câncer em idades muito precoces, indicam a possível presença de um fator genético hereditário. Nesses casos, testes genéticos podem confirmar mutações predisponentes e guiar condutas. Vale lembrar que mesmo nos cânceres hereditários, o desenvolvimento do tumor geralmente requer eventos adicionais (somáticos) acumulados – a mutação germinativa confere “meio passo” adiante no processo carcinogênico (primeiro hit), mas fatores ambientais e estocásticos ainda influenciam o aparecimento do câncer. Por

isso, conhecer a genética do câncer auxilia não apenas na identificação de indivíduos de alto risco, mas também no entendimento de mecanismos moleculares que podem ser alvos de terapia (por exemplo, tumores BRCA-mutados respondem bem a inibidores de PARP, explorando o conceito de letalidade sintética).

## 2. Imunologia Tumoral e Princípios da Imunoterapia

### 2.1 Resposta imune ao câncer: células do sistema imune e escape tumoral

O sistema imunológico possui a capacidade de reconhecer e eliminar células anormais, um processo chamado imunovigilância tumoral. Nas fases iniciais da transformação maligna, células do sistema imune – especialmente linfócitos T citotóxicos (CD8<sup>+</sup>) – podem identificar células tumorais através de antígenos aberrantes apresentados por moléculas de MHC classe I na superfície destas células. Esses antígenos incluem proteínas alteradas por mutações (neoantígenos) ou superexpressas em relação ao tecido normal. Células NK (natural killers) também podem destruir células que tenham baixado a expressão de MHC I (um sinal clássico de “célula doente”). Macrófagos e células dendríticas atuam fagocitando componentes tumorais e apresentando antígenos aos linfócitos, iniciando a cascata de resposta adaptativa.

No modelo clássico de imunoedição do câncer, propõe-se que a interação tumor-imunidade passa por três fases (“3 Es”): Eliminação (o sistema imune destrói células iniciais), Equilíbrio (as células tumorais sobreviventes entram num estado de dormência/imunoseleção, mantidas sob controle parcial) e Escape (o tumor adquire mecanismos para evadir a imunidade e cresce progressivamente). As células que conseguem escapar da destruição imune clonalmente expandem, levando ao tumor clinicamente aparente. Ou seja, a resposta imune exerce uma pressão seletiva: os tumores que vencem essa vigilância o fazem porque desenvolveram adaptações que sabotam sua detecção ou eliminação pelo sistema imune.

Os principais mecanismos de evasão imune pelos tumores incluem diversas estratégias, que podem ser agrupadas em categorias como: “camuflagem”, “coerção” e “citoproteção”.

- Na camuflagem, a célula cancerosa esconde sua presença do sistema imune. Exemplos: perda ou redução da expressão de antígenos tumorais na superfície; diminuição de moléculas do MHC I (impedindo o reconhecimento por linfócitos T CD8<sup>+</sup>); ou secreção de enzimas (como indolamina 2,3-dioxigenase – IDO) que depletam aminoácidos essenciais (triptofano) do microambiente, causando “anergia” em linfócitos T efetores.
- Na coerção, o tumor interfere ativamente na função das células imunes. Isso inclui liberar citocinas e fatores imunossupressores (TGF- $\beta$ , IL-10) que inibem a atividade de linfócitos efetores e recrutam células reguladoras. Por exemplo, muitos tumores atraem linfócitos T reguladores (Tregs) e células mieloides supressoras, que suprimem localmente as células T e NK citotóxicas. Outra tática é induzir a expressão de ligantes de morte em sua superfície, como FasL, que ao interagir com receptores Fas em linfócitos causa apoptose destas células imunes.

- Na citoproteção, a própria célula maligna se protege contra mecanismos citotóxicos remanescentes. Um mecanismo central aqui é a expressão de proteínas “checkpoint” imunes pela célula tumoral, como PD-L1. O PD-L1 tumoral ao ligar-se ao receptor PD-1 em linfócitos T envia um sinal inibitório profundo, “desligando” a célula T mesmo que ela tenha reconhecido o tumor. De forma semelhante, a expressão de moléculas antiapoptóticas intracelulares (BCL-2, IAPs) pode tornar as células cancerosas mais resistentes à morte induzida por linfócitos citotóxicos e NK.

Ao combinar esses artifícios, tumores avançados conseguem frequentemente criar um microambiente imune disfuncional, onde as células efetoras estão ausentes ou inertes, permitindo crescimento desimpedido. Identificar esses mecanismos de escape foi crucial para o desenvolvimento de novas terapias oncológicas baseadas no sistema imune.

## **2.2 Mecanismos de evasão imune e papel dos inibidores de checkpoint**

Uma descoberta fundamental da imunologia tumoral foi o reconhecimento de que pontos de controle (“checkpoints”) imunológicos – vias regulatórias destinadas a impedir autoimunidade – são cooptados pelo câncer para suprimir a resposta imune antitumoral. Dois dos principais checkpoints são o CTLA-4 (antígeno-4 de linfócito T citotóxico) e o PD-1 (receptor de morte programada-1), presentes em linfócitos T. Em condições normais, essas moléculas atuam como “freios” após a ativação dos linfócitos: CTLA-4 compete com CD28 pelos ligantes B7 em células apresentadoras, freando a ativação T nos linfonodos; PD-1 é induzido em linfócitos ativos nos tecidos periféricos e, ao ligar-se a PD-L1/PD-L2, reduz a atividade dos efetores na periferia. Assim, ambos impedem respostas exacerbadas e autoimunidade. No câncer, porém, seus ligantes são explorados pelas células tumorais (especialmente PD-L1) para inibir linfócitos antitumorais.

A compreensão desses mecanismos levou à criação de uma classe revolucionária de tratamentos: os inibidores de checkpoints imunológicos. Esses fármacos, geralmente anticorpos monoclonais, bloqueiam as interações CTLA-4:B7 ou PD-1:PD-L1, liberando os “freios” do sistema imune e permitindo que linfócitos T ataquem o tumor. Os primeiros a serem desenvolvidos foram o ipilimumabe (anti-CTLA-4) e, em seguida, diversos anti-PD-1 (como pembrolizumabe, nivolumabe) e anti-PD-L1 (atezolizumabe, durvalumabe etc.). Esses imunoterápicos mostraram resultados sem precedentes em alguns tumores avançados anteriormente quase intratáveis, como o melanoma metastático – aumentando taxas de resposta e sobrevida em pacientes com doença avançada. Hoje, inibidores de PD-1/PD-L1 também estão aprovados para câncer de pulmão não pequenas células, carcinoma renal, linfoma de Hodgkin, entre outros; e combinações como ipilimumabe + nivolumabe demonstraram sinergismo, especialmente em melanoma.

Do ponto de vista de mecanismo de ação:

- O anti-CTLA-4 (ipilimumabe) atua primariamente nos linfonodos, durante a fase inicial de ativação dos linfócitos T, impedindo que o CTLA-4 competidor desligue os linfócitos recém-ativados. Isso favorece a expansão de um repertório mais amplo de células T antitumorais

(inclusive células novas que reconhecem antígenos tumorais menos imunogênicos).

- Os anti-PD-1/PD-L1 agem principalmente no tumor e tecidos periféricos, reativando linfócitos T esgotados ou “exaustos” dentro do microambiente tumoral, restaurando sua capacidade de proliferação e citotoxicidade local.

Clinicamente, essas drogas podem induzir respostas duradouras (potencialmente curativas) em subgrupos de pacientes. Entretanto, apenas uma parcela dos pacientes responde – muitos tumores são “friamente” imune-resistentes – e efeitos adversos relacionados à hiperativação imune (autoimunidade, como colite, tireoidite, dermatite etc.) podem ocorrer. A pesquisa atual busca entender por que alguns pacientes respondem e outros não (por exemplo, correlação com carga mutacional do tumor, expressão de PD-L1, infiltração de linfócitos T), bem como desenvolver novos alvos imunes (LAG-3, TIGIT etc.) e estratégias combinadas que ampliem a proporção de resposta.

Resumindo, os inibidores de checkpoint representam a aplicação terapêutica direta do conhecimento dos mecanismos de escape imune do câncer. Ao bloquear moléculas-chave como CTLA-4 e PD-1 – cuja ativação era uma das principais formas de evasão imune tumoral – eles reforçam a vigilância imunológica e podem levar à regressão tumoral significativa. Essa abordagem inaugurou uma era de imunoterapia oncológica, adicionando uma modalidade importante ao lado de cirurgias, quimioterapias e terapias-alvo tradicionais.

### 3. Tecnologias Avançadas em Oncologia

#### 3.1 Sequenciamento genético de nova geração e sua aplicação clínica

A rápida evolução do sequenciamento genético nas últimas décadas transformou a prática oncológica. O sequenciamento de nova geração (Next-Generation Sequencing, NGS) engloba tecnologias capazes de sequenciar simultaneamente milhões de fragmentos de DNA, de forma rápida e eficiente, em contraste com o antigo sequenciamento de Sanger (que processava um fragmento por vez). Na oncologia, o NGS possibilitou o surgimento da oncogenômica clínica, na qual painéis multigênicos, exomas ou genomas completos de tumores são analisados para identificar mutações que orientem o tratamento de forma personalizada.

Aplicações clínicas do NGS:

- Perfis mutacionais para terapia-alvo: Painéis genéticos podem detectar mutações “acionáveis” – por exemplo, mutações em EGFR, BRAF, KRAS, ALK, entre outras, que indicam uso de terapia-alvo específica ou contraindicam certos tratamentos. Identificar essas alterações orienta a seleção de fármacos dirigidos, tornando o tratamento mais preciso e eficaz. Cada vez mais, diretrizes recomendam testes genômicos em tumores como pulmão, melanoma, cólon e outros, para embasar decisões terapêuticas.
- Medicina de precisão e ensaios clínicos: Mesmo quando não há terapia aprovada, pacientes podem ser encaminhados a ensaios clínicos de novos agentes com base em achados

genômicos (por exemplo, uma mutação rara de receptor de tiroquina quinase em um sarcoma pode direcionar a um trial de inibidor daquele alvo). Assim, o NGS expande opções além do protocolo padrão, alinhando o tratamento ao perfil único do tumor de cada paciente.

- Resistência e acompanhamento: O re-sequenciamento de tumores recidivados ou progressivos revela mutações de resistência emergentes após a pressão seletiva de tratamentos. Por exemplo, em leucemia mieloide crônica tratada com imatinibe, mutações no domínio quinase do BCR-ABL podem surgir (p. ex. mutação T315I) conferindo resistência; identificar tal mutação orienta a troca por outro inibidor que a contorne.
- Biópsia líquida: Uma das aplicações mais revolucionárias é a detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) no sangue por técnicas de NGS, a chamada biópsia líquida. Pequenas quantidades de DNA tumoral podem ser sequenciadas a partir de plasma, permitindo monitoramento em tempo real da doença – detecção precoce de recaídas, análise de heterogeneidade tumoral e identificação de mutações de resistência sem necessidade de biópsia tecidual. A biópsia líquida é minimamente invasiva e pode capturar alterações de múltiplas lesões ao mesmo tempo, refletindo o panorama global da doença de um paciente.

Os benefícios dessas tecnologias são claros: hoje, o NGS e outras ferramentas genômicas tornaram-se indispensáveis na oncologia de precisão. Pacientes cada vez mais realizam painéis genéticos tumorais para guiar terapias-alvo ou imunoterapias (como alta carga mutacional que sugere benefício com anti-PD-1). No entanto, existem desafios para a incorporação ampla: custo e acesso, interpretação dos resultados (nem toda mutação identificada é clinicamente relevante), e necessidade de equipes multidisciplinares para manejar os achados (como comitês de tumor molecular). Ainda assim, a tendência é que, com a queda de custos e maior evidência de benefício clínico, o sequenciamento genético amplo se torne rotina em diversos cenários, melhorando o cuidado oncológico.

Em suma, o NGS permitiu decodificar o genoma do câncer de forma prática e rápida, impulsionando a medicina personalizada. Ele atua como um pilar da pesquisa translacional, conectando a genética molecular à tomada de decisão clínica diária.

### **3.2 Modelagem molecular e descoberta de fármacos**

A modelagem molecular computacional é outra ferramenta tecnológica que vem revolucionando a oncologia, particularmente na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Trata-se do uso de computadores para simular estruturas tridimensionais de moléculas (proteínas, DNA, ligantes) e prever como elas interagem. Em oncologia, muitas das proteínas-chave (oncoproteínas ou proteínas essenciais de vias alteradas) são alvos potenciais para novas drogas – e a modelagem molecular ajuda a projetar inibidores que se encaixem especificamente nesses alvos.

Um componente central é o design racional de fármacos baseado em estrutura. Se conhecemos a estrutura 3D de uma proteína tumoral (por técnicas experimentais como

cristalografia de raios X ou cryo-EM), podemos identificar “bolsos” ou sítios ativos nessa proteína onde uma molécula pequena poderia se ligar e modular sua função. Por exemplo, o desenvolvimento do imatinibe para o gene de fusão BCR-ABL na leucemia CML foi auxiliado pelo conhecimento da estrutura da quinase ABL. A modelagem computacional permite screening virtual de milhares de compostos nesse bolso proteico – técnica de docking molecular – para selecionar quais se encaixam melhor e poderiam inibir a proteína. Esse alto throughput virtual economiza tempo e recursos, priorizando candidatos para síntese e testes laboratoriais.

Técnicas comumente empregadas incluem:

- Docking molecular: Algoritmos que tentam posicionar uma pequena molécula no sítio de ligação de uma proteína e calculam a afinidade de interação.
- Dinâmica molecular: Simulações do comportamento das moléculas ao longo do tempo (femtosegundos a nanosegundos), avaliando a flexibilidade da proteína e do ligante e refinando a previsão de interação.
- Triagem virtual de bibliotecas químicas: Como mencionado, varrer bases de dados de milhões de compostos em busca daqueles com maior probabilidade de se ligarem bem a um alvo (“virtual screening”).
- Química medicinal assistida por computador: Otimizar quimicamente um composto líder (lead) ajustando grupos funcionais e prevendo como isso afeta propriedades (atividade, solubilidade, toxicidade etc.).

Essas abordagens in silico agilizam etapas iniciais da descoberta de medicamentos e têm grande potencial de triagem em massa de moléculas candidatas. Em vez de testar cada composto empiricamente em células (o que é caro e demorado), a modelagem filtra os melhores candidatos, que depois seguirão para validação experimental. Além disso, a modelagem pode ajudar a explicar a atividade de drogas já existentes, por exemplo, entendendo por que determinada mutação no alvo confere resistência (a simulação mostra que a mutação altera o sítio de ligação da droga).

Exemplos de sucessos incluem: inibidores de proteossoma (bortezomibe) beneficiaram-se de modelagem para melhorar afinidade; inibidores de EGFR (como erlotinibe) foram refinados para se ajustar ao ATP pocket da tirosina quinase EGFR; novas gerações de inibidores de ALK e EGFR foram projetadas especificamente para driblar mutações de resistência (como a mutação T790M do EGFR, levando ao osimertinibe).

Outra frente emergente é a integração de Inteligência Artificial e aprendizado de máquina com modelagem molecular, para percorrer o vasto espaço químico e propor moléculas inéditas com alta probabilidade de se ligarem a alvos de interesse. Em oncologia, onde ainda temos alvos “indruggable” (difíceis de atingir, como alguns fatores de transcrição), essas

abordagens computacionais trazem esperança de novos moduladores.

Em resumo, a modelagem molecular tornou-se um metodologia-chave na descoberta de fármacos oncológicos, permitindo que pesquisadores explorem virtualmente a interação fármaco-alvo e desenhem drogas com mais inteligência e assertividade. Isso complementa os métodos experimentais tradicionais, acelerando a chegada de terapias inovadoras do laboratório para a clínica.

### **3.3 Simulação computacional e realidade virtual no treinamento clínico**

O treinamento de profissionais de saúde em oncologia – seja de médicos, cirurgiões ou técnicos – tradicionalmente depende de exposição gradual a casos reais e, quando possível, uso de modelos educacionais (bonecos, cursos práticos). Nos últimos anos, entretanto, simulações computadorizadas avançadas e a realidade virtual (RV) emergiram como ferramentas poderosas para aprimorar o ensino sem colocar pacientes em risco e sem demandar recursos físicos excessivos.

Simulação computacional abrange diversos níveis: desde softwares que simulam casos clínicos completos (permitindo ao médico virtual “tratar” um paciente com câncer em diversos cenários e ver as consequências das decisões), até simuladores específicos de procedimentos (por exemplo, simulação de planejamento de radioterapia ou de administração de quimioterápicos). A simulação permite repetição e treino de tomada de decisão em ambiente controlado. Estudos mostram que praticar em simulações pode melhorar a acurácia diagnóstica e a escolha de tratamentos, além de reduzir erros, especialmente em emergências oncológica (como manejo de uma reação adversa grave).

A realidade virtual (VR) leva a simulação a um patamar imersivo. Com óculos VR e controladores, o profissional entra em um ambiente tridimensional interativo. Isso tem sido explorado principalmente no contexto de treinamento cirúrgico e de procedimentos invasivos. Por exemplo, em cirurgia oncológica, modelos virtuais de pacientes e tumores podem ser criados a partir de exames de imagem reais, e o cirurgião pode “praticar” a resseção em realidade virtual, treinando habilidades motoras e planejamento da abordagem. A RV oferece simulações realistas de alta fidelidade, beneficiando áreas complexas onde a curva de aprendizado na vida real seria longa ou arriscada. Um exemplo prático: a IAEA (Agência Internacional de Energia Atômica) desenvolveu modelos de RV para treinamento em procedimentos de radioterapia (braquiterapia de alta taxa e radioterapia externa), utilizados em cursos em países com poucos recursos, permitindo aos trainees vivenciarem a preparação de um tratamento radioterápico completo em VR antes de ter acesso a um acelerador linear real. Isso ajuda a suprir lacunas educacionais e equalizar conhecimentos globalmente.

Vantagens apontadas do uso de RV e simulação no ensino incluem:

- **Segurança e ética:** O aluno pode cometer erros no virtual sem causar dano real a pacientes. Procedimentos de risco podem ser praticados exaustivamente antes de realizados no paciente real.

- **Padronização:** Todos os trainees podem ser expostos aos mesmos cenários desafiadores, garantindo treinamento de competências-chave. Na prática clínica, nem todos verão certos casos raros durante a residência, mas na simulação isso pode ser apresentado.
- **Feedback imediato:** Muitos sistemas de simulação fornecem métricas de desempenho (tempo, precisão, passos realizados corretamente), permitindo ao aprendiz corrigir técnicas.
- **Custo-efetividade a longo prazo:** Embora haja um investimento inicial em tecnologia, a possibilidade de treinar muitos profissionais repetidamente sem necessidade de salas de cirurgia, insumos ou pacientes modelos pode reduzir custos e liberar recursos nos hospitais.

Desafios também existem: aquisição de equipamentos, necessidade de desenvolver conteúdo de qualidade (modelos virtuais fiéis, cenários clínicos acurados), e evitar o descolamento da realidade – a experiência virtual deve traduzir bem as variáveis do mundo real, caso contrário o treinamento perde efetividade. Ainda assim, a tendência é de expansão. Em oncologia, além do treinamento cirúrgico e radioterápico, há interesse em VR para treinar comunicação de más notícias (simulando interações com pacientes virtuais), planejamento de tratamentos complexos em tumor boards virtuais e até reabilitação de pacientes oncológicos com fisioterapia em RV.

Em conclusão, a simulação computacional e a realidade virtual estão preenchendo lacunas educacionais na oncologia, fornecendo ambientes de aprendizado prático, imersivos e seguros. Embora não substituam totalmente a experiência real, são excelentes ferramentas complementares para formar profissionais mais competentes e confiantes antes mesmo de atuarem diretamente na linha de frente do cuidado oncológico.

## 4. Pesquisa Translacional e Aplicação Clínica

### 4.1 Do laboratório para a prática clínica: biomarcadores e terapias-alvo

A pesquisa translacional em oncologia tem o objetivo de converter descobertas do laboratório (biologia molecular, genômica, farmacologia) em melhorias concretas no cuidado de pacientes. Um dos frutos mais evidentes dessa translação são os biomarcadores tumorais e as terapias-alvo associadas.

Biomarcadores são características biológicas que fornecem informações clínicas relevantes – podem ser moléculas mensuráveis no tumor ou no sangue, assinaturas genéticas, ou achados histopatológicos. Em oncologia, destacam-se biomarcadores de dois tipos: prognósticos (indicam desfecho/curso da doença independentemente do tratamento) e preditivos (indicam resposta/benefício a uma terapia específica). A pesquisa translacional identificou inúmeros biomarcadores, mas apenas um subconjunto se provou útil rotineiramente na clínica. Exemplos de sucesso incluem:

- **Receptor de estrógeno (RE) e HER2 em câncer de mama:** A expressão do RE prediz resposta

a terapia hormonal (tamoxifeno, inibidores de aromatase), enquanto a superexpressão/amplificação de HER2 prediz resposta a terapias anti-HER2 (trastuzumabe, pertuzumabe). Esses testes, inicialmente desenvolvidos em pesquisas laboratoriais, tornaram-se padrão no manejo clínico do câncer de mama, estratificando pacientes para tratamentos que melhoram a sobrevida.

- Mutações de EGFR e rearranjo ALK em câncer de pulmão: Descobertos em pesquisas genéticas, são biomarcadores preditores de resposta a inibidores de tirosina quinase específicos (EGFR: gefitinibe, erlotinibe, osimertinibe; ALK: crizotinibe e sucessores). Pacientes com essas mutações em tumores avançados apresentam taxas de resposta significativamente superior com as terapias-alvo do que com quimioterapia convencional. Tais achados mudaram a prática – hoje é impensável tratar um adenocarcinoma de pulmão metastático sem testar esses biomarcadores.

- PD-L1 e carga mutacional tumor (TMB): São biomarcadores relacionados à imunoterapia. Tumores com alta expressão de PD-L1 na imunohistoquímica ou com TMB elevado (muitas mutações somáticas, resultando em muitos neoantígenos) tendem a responder melhor a inibidores de checkpoint anti-PD-1/PD-L1. Embora imperfeitos, esses marcadores ajudam a selecionar pacientes que mais provavelmente se beneficiarão de imunoterapia, otimizando quem recebe esses tratamentos e evitando toxicidade em quem provavelmente não responderia.

- Mutações BRAF V600 em melanoma: Prediz resposta dramática a inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe) combinados ou não a inibidores de MEK. Este é um exemplo clássico de como a identificação de uma mutação específica levou ao desenvolvimento de um medicamento dirigido e melhorou significativamente o prognóstico de um subgrupo de pacientes.

Muitos outros exemplos existem (mutação IDH1 em gliomas – inibidores de IDH; fusão NTRK em vários tumores – TRK inhibitors; expressão de MSI-H/déficit de MMR – indicação de imunoterapia etc.). Cada um representa a jornada do “banho maria” do laboratório para a beira do leito: pesquisadores identificam uma vulnerabilidade ou característica, desenvolvem um teste para detectá-la e às vezes um tratamento para explorá-la, e então ensaios clínicos comprovam benefício e incorporam à prática.

Terapias-alvo são agentes (geralmente pequenas moléculas ou anticorpos) concebidos para atingir especificamente proteínas ou vias alteradas em células cancerosas, poupando as células normais. Diferem da quimioterapia clássica (que age em qualquer célula de rápida divisão, causando mais efeitos colaterais). A era das terapias-alvo iniciou-se com sucesso de drogas como o imatinibe (inibidor de BCR-ABL na leucemia mieloide crônica) e o trastuzumabe (anticorpo anti-HER2 no câncer de mama HER2+). Esses êxitos abriram caminho para dezenas de medicamentos direcionados a alvos diversos: EGFR, VEGF (bevacizumabe), CD20 (rituximabe em linfomas), PARP (olaparibe em tumores BRCA-mutados), CDK4/6 (palbociclibe em câncer de mama), e assim por diante. A identificação do alvo é fruto de

pesquisa básica – por exemplo, o papel crucial de HER2 em subset de câncer de mama foi primeiro elucidado no laboratório, antes que se desenvolvesse o anticorpo terapêutico.

Hoje, a integração de biomarcadores e terapias-alvo define o campo de medicina de precisão em oncologia. Testa-se o tumor do paciente em busca de marcadores acionáveis e, se presentes, utiliza-se a terapia correspondente. No entanto, apesar de grandes avanços, existem desafios translacionais significativos: muitos biomarcadores promissores falham em validação (ainda que centenas de potenciais genes-alvo sejam encontrados por sequenciamento, poucos se traduzem em alvos de droga eficazes); há também a questão da heterogeneidade tumoral – diferentes partes do tumor ou metástases podem ter perfis distintos, dificultando a seleção de alvos. Além disso, mesmo terapias-alvo bem-sucedidas frequentemente levam ao problema da resistência adquirida, exigindo novas gerações de drogas ou combinações.

Apesar disso, a tendência clara é a de aumento contínuo de biomarcadores e terapias-alvo na prática clínica, permitindo tratamentos cada vez mais individualizados. Por exemplo, a aprovação de terapias agnósticas de tumor – drogas indicadas não por órgão de origem do câncer, mas pela presença de um biomarcador específico (como Pembrolizumabe para qualquer tumor MSI-H, ou Larotrectinibe para qualquer tumor com fusão NTRK) – mostra como a genética e biologia molecular estão guiando a terapia mais do que a anatomia. Esse paradigma só é possível graças à pesquisa translacional intensa e colaborativa entre cientistas básicos e clínicos.

#### **4.2 Oncogenômica e medicina de precisão**

A oncogenômica refere-se ao estudo abrangente dos genomas do câncer, comparando-os aos genomas normais para entender quais alterações genéticas impulsionam a malignidade. Grandes consórcios internacionais, como o The Cancer Genome Atlas (TCGA) e o ICGC, sequenciaram milhares de tumores de diferentes tipos, revelando a impressionante complexidade genômica do câncer: cada tumor carrega centenas a milhares de mutações, além de rearranjos cromossômicos, ganhos/perdas de regiões genômicas, alterações epigenéticas etc. A tarefa da oncogenômica é distinguir, nesse mar de dados, quais alterações são “drivers” (dirigem o fenótipo canceroso) e quais são apenas “passageiras” (mutações aleatórias sem contribuição direta).

Os frutos da oncogenômica para a clínica incluem muitos dos biomarcadores e alvos já discutidos. Por exemplo, foi vasculhando genomas tumorais que se identificou as fusões ALK em câncer de pulmão, a prevalência de mutações IDH1 em gliomas de baixo grau, as diversas mutações acionáveis em tumor de ovário (BRCA, homologous recombination deficiency), etc. Além disso, estudos genômicos permitem reclassificações de tumores: um exemplo é a classificação molecular dos gliomas do SNC, que agora incorpora mutação IDH e codeleção 1p/19q para definir subtipos com implicações prognósticas e terapêuticas, coisa que antes era impossível apenas com histologia. Em câncer de mama, perfis de expressão gênica (como PAM50) refinam subtipos além do trio clássico RE/ RP/ HER2, auxiliando na decisão de quimioterapia adjuvante.

Contudo, traduzir descobertas genômicas em aplicações clínicas em larga escala tem seus percalços. Apesar de milhares de alterações encontradas, até o momento apenas algumas dezenas de biomarcadores genômicos entraram na rotina. Barreiras incluem: a necessidade de validação rigorosa (mostrar em estudos e ensaios que usar aquele biomarcador melhora desfechos), a complexidade bioinformática de interpretar variações (por ex., mutações em genes de função desconhecida), e questões econômicas – novos testes e drogas precisam ser viáveis dentro dos sistemas de saúde. Além disso, a heterogeneidade intratumoral significa que um único perfil genômico de biópsia pode não capturar todas as subpopulações celulares do câncer, complicando o cenário.

Apesar dos desafios, o futuro aponta para mais integração da oncogenômica na medicina de precisão. Avanços esperados incluem:

- Painéis genéticos ampliados e talvez sequenciamento de genoma/exoma completo para pacientes selecionados, fornecendo um panorama completo de mutações e permitindo identificar alvos raros (por exemplo, algumas crianças com câncer avançado tiveram tratamentos direcionados “customizados” graças a genômica que encontrou uma mutação tratável inesperada).
- Incorporação de outras ‘ômicas’: não apenas DNA, mas RNA (transcriptoma), proteínas (proteômica) e alterações metabólicas – integrando múltiplos níveis para achar vulnerabilidades do tumor. Por exemplo, assinaturas de expressão gênica podem prever melhor a agressividade tumoral do que apenas genótipo.
- Terapias combinatórias guiadas por genômica: usar as informações de via para combinar tratamentos (ex: se um tumor tem mutação em duas vias de sinalização importantes, talvez combinar dois inibidores específicos maximize o efeito).
- Monitoramento genômico dinâmico: repetindo sequenciamentos ou usando biópsia líquida para ajustar o tratamento conforme o tumor evolui (conceito de medicina de precisão adaptativa).

Em termos de pesquisa, a oncogenômica continua a fornecer novos alvos. A compreensão de eventos como assinaturas de mutação (por exemplo, kataegis, chromothripsis) e sua relevância clínica está em andamento. Além disso, a genética está ajudando a explicar por que certos pacientes respondem de forma extraordinária a certos tratamentos (os “exceptional responders” – às vezes encontrando mutações raras altamente sensíveis a droga X).

Concluindo, a medicina de precisão oncológica é o resultado tangível da aplicação clínica da oncogenômica e de outras pesquisas translacionais. Já vemos melhorias significativas em subgrupos de pacientes graças a isso, e a expectativa é de que, com mais pesquisas e superação de obstáculos, cada vez mais pacientes tenham terapias adaptadas ao perfil específico de seu tumor, aumentando eficácia e reduzindo toxicidades desnecessárias. Como

declarou Paul C. Boutros, a integração de dados genômicos e uma onda de novas terapias-alvo prometem revolucionar o manejo do câncer nos próximos anos, personalizando o tratamento oncológico.

## 5. Conclusão

Os fundamentos da oncologia clínica englobam conhecimentos multidisciplinares que vinculam a ciência básica à prática médica. Nesta apostila, revisamos conceitos centrais da biologia do câncer, entendendo como mutações em oncogenes e genes supressores tumorais desencadeiam a carcinogênese e conferem propriedades malignas às células. Exploramos a imunologia tumoral, onde aprendemos que o sistema imune tanto pode conter tumores iniciais quanto ser driblado por cânceres avançados – e vimos como esse entendimento permitiu desenvolver imunoterapias revolucionárias como os inibidores de checkpoint. Discutimos também avanços tecnológicos que capacitam a oncologia de precisão e a educação médica: o sequenciamento genético de nova geração abre novas fronteiras no diagnóstico e tratamento personalizado, a modelagem molecular acelera a criação de fármacos inovadores, e a realidade virtual e simulações aprimoram o treinamento clínico de forma segura e eficaz. Por fim, abordamos a pesquisa translacional, ressaltando a importância de levar descobertas do laboratório para o paciente – exemplificado por biomarcadores e terapias-alvo que hoje salvam vidas e pela oncogenômica que personaliza intervenções.

Como ficou evidente, oncologia clínica moderna é construída sobre alicerces científicos sólidos. O médico oncologista atual precisa compreender não apenas os protocolos terapêuticos, mas também as bases moleculares da doença de seu paciente e as ferramentas tecnológicas disponíveis para melhor tratá-lo. Essa integração do conhecimento permite uma visão crítica de novas pesquisas (saber julgar, por exemplo, se um novo biomarcador faz sentido biologicamente e se traz benefício real) e embasa a tomada de decisões individualizadas (como escolher a terapia certa para o paciente certo, baseado em testes moleculares e características imunológicas do tumor).

Encerrando o Módulo 1, o pós-graduando deve ter consolidado conceitos que serão recorrentes nos módulos subsequentes. Por exemplo, ao estudar câncer de pulmão ou colorretal em módulos clínicos adiante, fará muito mais sentido discutir tratamento se houver entendimento prévio sobre mutações EGFR ou instabilidade de microssatélites. Além disso, a familiaridade com termos como “checkpoints imunológicos”, “NGS”, “terapia-alvo” e “biomarcador” permite acompanhar a literatura atual e diretrizes, que a cada ano incorporam mais desses avanços básicos em recomendações práticas.

Em suma, a base científica e tecnológica da oncologia não é um luxo teórico – é parte integrante do cuidado de excelência. Ao dominar os fundamentos de carcinogênese, imunologia tumoral, genômica e inovação tecnológica, o oncologista aprimora sua capacidade de raciocínio clínico e de oferecer o melhor tratamento possível, pautado pela evidência e muitas vezes orientado ao perfil individual do câncer que ele enfrenta. Com esse conhecimento, estamos melhor preparados para cumprir o objetivo final da oncologia:

prolongar e melhorar a vida de nossos pacientes, através de prevenção, diagnóstico precoce e terapias efetivas, utilizando todo o arsenal que a ciência nos proporciona.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Oncologia Brasil (MDHealth). Novas dimensões dos Hallmarks do Câncer. OncologiaBrasil.com.br, publicado em 20/01/2022. (Resumo em português do artigo de Douglas Hanahan, 2022, atualizando os "hallmarks" do câncer).
2. Instituto Oncoguia. Oncogenes e Genes Supressores do Tumor. Conteúdo online, 23/09/2015. (Explicação didática sobre a diferença entre oncogenes e genes supressores, com analogias).
3. Vieira Neto L, et al. Aspectos moleculares da tumorigênese hipofisária. Arq Bras Endocrinol Metab. 52(4): R455-466, 2008. (Revisão em português descrevendo a multietapicidade da formação tumoral e eventos genéticos envolvidos).
4. Instituto Oncoguia. Câncer Hereditário. Conteúdo online, acesso em 2023. (Informações sobre síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, incluindo BRCA1/2 e HNPCC/Lynch).
5. Galassi C, et al. The hallmarks of cancer immune evasion. Cancer Cell. 42(11):1825-1863, 2024. (Revisão atual que resume mecanismos de escape imune do câncer, introduzindo o modelo dos "três Cs": camuflagem, coerção, citoproteção).
6. Seidel JA, et al. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. Front Oncol. 8:86, 2018. (Revisão sobre os dois principais checkpoints imunológicos e seus inibidores, cobrindo mecanismos e resultados clínicos).
7. Buchbinder EI & Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. 39(1):98-106, 2016. (Artigo de revisão discutindo as distinções entre CTLA-4 e PD-1 e as implicações clínicas de bloqueá-los).
8. Kwak Y, et al. Targeting Signaling Pathway Networks in Several Malignant Tumors: Progresses and Challenges. Front Pharmacol. 12:675675, 2021. (Revisão de farmacologia abordando vias de sinalização frequentemente desreguladas no câncer – Wnt, PI3K/AKT, Notch, NF-κB – e abordagens terapêuticas).
9. Valle CG, et al. Next-generation sequencing impact on cancer care: applications, challenges, and future directions. Front Genet. 15:1420190, 2024. (Discussão sobre os impactos do sequenciamento de nova geração na prática oncológica atual e futura, incluindo biopsia líquida).
10. Khanal P, et al. Molecular Modelling: a Key Method for Potential Therapeutic Drug Discovery. Biomed J Sci Tech Res. 34(1), 2021. (Artigo que ressalta a importância da modelagem molecular e técnicas de docking na descoberta de novos fármacos).
11. Ng PY, et al. Virtual reality and surgical oncology. Ecancermedicalsecience. 17:1477, 2023. (Revisão sistemática sobre aplicações de realidade virtual no treinamento em cirurgia oncológica e suas limitações atuais).
12. IAEA – Agência Internacional de Energia Atômica. Virtual Reality in Cancer Care: Bridging Gaps in Education and Training. Publicado em 27/02/2024. (Notícia destacando o desenvolvimento de ferramentas de RV pelo IAEA para treinar profissionais em

procedimentos de radioterapia em países em desenvolvimento).

13. Boutros PC. The path to routine use of genomic biomarkers in the cancer clinic. *Genome Res.* 25(10):1508-1513, 2015. (Perspectiva sobre os desafios de levar biomarcadores genômicos para uso rotineiro, enfatizando necessidade de validação e evidências de utilidade clínica).

## 7. Simulado

### Questões: Conceitos Fundamentais da Biologia do Câncer

**Questão 1. Durante o processo de carcinogênese, as células acumulam diversas mutações que levam ao fenótipo maligno. Segundo o modelo de multietapas da tumorigênese, qual das afirmações abaixo é CORRETA?**

- A. Uma única mutação ativadora em um proto-oncogene é suficiente para que uma célula normalmente se transforme em um câncer invasivo.
- B. Mutações em genes supressores tumorais geralmente seguem a hipótese de “dois hits”, requerendo ambas as cópias inativadas para perda de função.
- C. Alterações epigenéticas não são consideradas eventos relevantes na progressão tumoral, apenas mutações genéticas importam.
- D. A instabilidade genômica é consequência do câncer e não contribui para o processo de carcinogênese.
- E. Oncogenes codificam proteínas que normalmente inibem o ciclo celular, e por isso, quando mutados, causam aumento da proliferação.

**Questão 2. Assinale a opção que melhor exemplifica um proto-oncogene tornando-se oncogênico e contribuindo para o câncer:**

- A. Uma mutação pontual que trunca (corta) a proteína p53, eliminando sua atividade de reparo de DNA.
- B. Deleção bialélica do gene PTEN, levando à perda completa da função dessa fosfatase reguladora de PI3K.
- C. Translocação cromossômica t (9;22) que gera o gene de fusão BCR-ABL, codificando uma tirosina quinase hiperativa.
- D. Mutações em ambas as cópias do gene MLH1 (mismatch repair), causando instabilidade de microssatélites.
- E. Hipermetilação do promotor do gene RB, levando ao silenciamento da produção da proteína Rb.

**Questão 3. Os hallmarks (marcas distintivas) do câncer, conforme proposto por Hanahan e Weinberg, representam características adquiridas pelas células tumorais durante a progressão maligna. Qual das alternativas NÃO corresponde a um hallmark clássico do câncer?**

- A. Capacidade de sustentar sinalização proliferativa crônica (auto-suficiência em fatores de crescimento).
- B. Habilidade de induzir angiogênese para nutrir o tumor em crescimento.
- C. Capacidade de evadir destruição pelo sistema imune.
- D. Instabilidade genômica e mutacional que acelera a diversificação celular.
- E. Diferenciação terminal aumentada, com células tumorais altamente especializadas funcionalmente.

**Questão 4. Um paciente foi diagnosticado com pólipos colônicos numerosos desde os 20 anos e possui forte histórico familiar de câncer colorretal. Testes genéticos revelaram mutação germinativa no gene APC. Esse gene APC atua normalmente como regulador negativo da via Wnt e sua perda leva à proliferação descontrolada do epitélio colônico. O cenário descrito é melhor categorizado como:**

- A. Carcinogênese química, pois o APC é ativado por carcinógenos dietéticos levando a câncer de cólon.
- B. Síndrome de câncer hereditário do tipo mutação em oncogene, causando crescimento excessivo dos pólipos.
- C. Síndrome de predisposição hereditária associada a mutação em gene supressor tumoral (polipose adenomatosa familiar).
- D. Doença esporádica sem componente genético, pois a maioria dos cânceres de cólon não tem causa hereditária.
- E. Instabilidade de microssatélite, caracterizando síndrome de Lynch clássica.

**Questão 5. Relacione o gene listado à sua categoria funcional e impacto quando mutado em câncer:**

- 1. TP53 –
- 2. RAS (HRAS/KRAS) –
- 3. RB1 –
- 4. BRCA1 –
- 5. MYC –

- a. Proto-oncogene que codifica um fator de transcrição pró-proliferação; quando amplificado ou sobregulado, contribui para muitos cânceres (ex: linfomas de Burkitt).
- b. Gene de reparo de DNA de alta fidelidade; mutações germinativas nele predisõem a câncer de mama e ovário hereditários.
- c. Proto-oncogene que codifica proteína G sinalizadora; mutações pontuais ativadoras (ex: G12V) o mantêm continuamente ativo, estimulando proliferação.
- d. Gene supressor que regula o ponto de checagem G1 do ciclo celular; mutações germinativas causam retinoblastoma hereditário.
- e. Gene supressor que coordena resposta a danos no DNA e apoptose; mutações somáticas nele são achadas em ~50% dos cânceres esporádicos.

Qual é a correspondência correta?

- A. 1-e; 2-c; 3-d; 4-b; 5-a
- B. 1-b; 2-c; 3-d; 4-e; 5-a
- C. 1-e; 2-a; 3-d; 4-b; 5-c
- D. 1-e; 2-c; 3-b; 4-d; 5-a
- E. 1-d; 2-c; 3-e; 4-b; 5-a

**Questão 6. Qual dos seguintes não é um mecanismo típico de ativação de proto-oncogene em células tumorais?**

- A. Amplificação gênica que resulta em dezenas de cópias adicionais de um proto-oncogene, aumentando muito sua expressão (ex: amplificação de HER2 em câncer de mama).
- B. Mutação pontual do códon 12 de KRAS, tornando a proteína RAS constitutivamente ativa e resistente à hidrólise de GTP.
- C. Fusão gênica decorrente de translocação cromossômica, levando à expressão de uma proteína quimérica com atividade oncogênica (ex: BCR-ABL).
- D. Perda homozigota (deleção) de grandes segmentos cromossômicos contendo o proto-oncogene, eliminando sua expressão na célula.
- E. Rearranjo cromossômico que coloca um proto-oncogene sob controle de um promotor forte de outro gene, causando superexpressão (ex: translocação MYC no linfoma de Burkitt).

**Questão 7. Sobre as síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, relacione corretamente:**

- A. Síndrome de Li-Fraumeni – mutação germinativa em TP53; alto risco de múltiplos cânceres diversos ainda na juventude.
- B. Síndrome de Lynch – mutações em genes de reparo de DNA (mismatch repair); confere instabilidade de microssatélites e risco elevado de câncer colorretal, endometrial e outros.

- C. Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (MEN2) – mutação no proto-oncogene RET; predispõe a carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e hiperparatireoidismo.
- D. Polipose adenomatosa familiar – mutação em gene APC; centenas de pólipos no cólon e risco praticamente 100% de câncer de cólon se não tratado.
- E. Todas as anteriores estão corretas.

**Questão 8. Em relação aos genes de reparo de DNA e câncer, assinale a alternativa INCORRETA:**

- A. Mutações hereditárias em genes de reparo de DNA podem levar a síndromes de instabilidade genômica, como Xeroderma Pigmentoso (reparo por excisão de nucleotídeos defeituoso) ou Ataxia Telangiectasia (defeito em reparo de quebras de dupla fita).
- B. Indivíduos com síndrome de Lynch herdaram um alelo mutado de um gene de mismatch repair, e tumores decorrentes dessa síndrome costumam exibir alta instabilidade de microsatélites (MSI-H).
- C. Células com deficiência em reparo de DNA tendem a acumular mutações mais rapidamente, o que pode contribuir para a carcinogênese.
- D. Genes de reparo de DNA agem como clássicos oncogenes: suas mutações germinativas geralmente causam ganho de função que acelera diretamente a divisão celular.
- E. Deficiência na via de reparo por recombinação homóloga (como mutações em BRCA1/2) confere hipersensibilidade a certos quimioterápicos que causam quebras de DNA dupla, o que é explorado terapêuticamente pelos inibidores de PARP.

**Questões: Imunologia Tumoral e Imunoterapia**

**Questão 9. Dentre os mecanismos a seguir, qual NÃO representa uma estratégia pela qual tumores conseguem escapar do sistema imune?**

- A. Redução ou perda de expressão de moléculas de MHC classe I na superfície celular, dificultando o reconhecimento por linfócitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos.
- B. Secreção de citocinas imunossupressoras, como TGF- $\beta$  e IL-10, que inibem a função de células T efetoras e promovem células T reguladoras.
- C. Expressão elevada de proteínas de checkpoint imune, como PD-L1, na célula tumoral, levando à “desativação” de linfócitos T ao interagirem.
- D. Aumento da expressão de moléculas coestimulatórias ativadoras (como B7) nas células tumorais, amplificando a ativação de células T antitumorais.
- E. Indução de um microambiente tumoral hipóxico e pouco perfundido, que pode excluir linfócitos T e NK efetores do interior do tumor.

**Questão 10. A chamada “imunoeedição do câncer” consiste em fases pelas quais o sistema imune interage com o tumor ao longo de sua progressão. Essas fases são frequentemente denominadas de:**

- A. Inflamação, Reparação e Regeneração.
- B. Reconhecimento, Resposta e Resolução.
- C. Eliminação, Equilíbrio e Escape.
- D. Ativação, Expansão e Exaustão.
- E. Imunogenicidade, Tolerância e Evasão.

**Questão 11. Células T citotóxicas (CD8<sup>+</sup>) desempenham papel central na imunidade antitumoral. Qual das seguintes afirmações sobre células T e resposta imune ao câncer é INCORRETA?**

- A. Linfócitos T CD8<sup>+</sup> reconhecem antígenos tumorais apresentados por moléculas de MHC classe I na superfície das células tumorais e podem induzir apoptose nessas células através de granzimas e perforinas.
- B. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> auxiliares podem contribuir na resposta antitumoral tanto ativando macrófagos e CD8<sup>+</sup> através de citocinas (Th1) quanto auxiliando respostas humorais (Th2), dependendo da subpolarização.
- C. Células NK podem matar células tumorais que não expressem MHC I (que escapam dos CD8<sup>+</sup>), reconhecendo sinais de “não-próprio” ou de estresse na célula-alvo.
- D. A infiltração de linfócitos T no microambiente tumoral (TILs) correlaciona-se positivamente com prognóstico melhor em diversos tipos de câncer, sugerindo que a imunidade inata é o fator predominante no controle tumoral.
- E. Células dendríticas no microambiente tumoral podem captar antígenos de células neoplásicas, migrar a linfonodos e apresentar esses antígenos a linfócitos T, iniciando uma resposta imune adaptativa contra o tumor.

**Questão 12. Inibidores de checkpoint imunológico revolucionaram o tratamento de vários cânceres. Qual das opções abaixo descreve corretamente a diferença fundamental entre CTLA-4 e PD-1 em termos de local/etapa da resposta imune em que atuam?**

- A. CTLA-4 atua principalmente na fase de ativação inicial dos linfócitos T nos órgãos linfóides (como linfonodos), enquanto PD-1 age principalmente nos tecidos periféricos/tumor, na fase efetora da resposta imune.
- B. CTLA-4 é expresso apenas em células tumorais e PD-1 apenas em células T, explicando por que terapias anti-PD-1 têm menos efeitos adversos autoimunes do que anti-CTLA-4.
- C. A sinalização via CTLA-4 leva à apoptose da célula T imediatamente, enquanto a via PD-1

simplesmente bloqueia a proliferação sem induzir morte celular.

D. CTLA-4 inibe preferencialmente respostas de linfócitos B e PD-1 inibe preferencialmente respostas de linfócitos T, por isso combiná-los dá ação abrangente.

E. CTLA-4 atua aumentando a atividade de Tregs no tumor, enquanto PD-1 atua reduzindo a atividade de células mieloides supressoras (MDSCs).

**Questão 13. Pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico podem desenvolver efeitos adversos relacionados à hiperativação imune. Qual dos seguintes cenários é menos provável de estar associado à terapia com anti-PD-1 ou anti-CTLA-4?**

A. Colite autoimune com diarreia sanguinolenta, devido à inflamação do cólon mediada por linfócitos T ativados.

B. Endocrinopatias como tireoidite ou hipofisite, levando a hipotireoidismo ou insuficiência adrenal autoimunes.

C. Pneumonite intersticial com infiltrado inflamatório nos pulmões, causando tosse e dispneia.

D. Nefrite intersticial autoimune, manifestando-se por insuficiência renal aguda e sedimento urinário ativo durante o tratamento.

E. Supressão grave da medula óssea levando a pancitopenia prolongada, devido à toxicidade mielossupressora direta do anti-PD-1 nos precursores hematopoiéticos.

**Questão 14. A terapia com células T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T cells) é uma forma emergente de imunoterapia. Qual das afirmações a seguir sobre CAR-T é correta?**

A. CAR-T cells envolvem linfócitos T do próprio paciente geneticamente modificados para expressar um receptor sintético que reconhece um antígeno tumoral específico de forma independente de MHC.

B. Atualmente, as CAR-T aprovadas visam principalmente tumores sólidos, como melanoma e câncer de pulmão, onde mostraram taxas de resposta superiores a 90%.

C. Os receptores quiméricos (CAR) geralmente combinam o domínio variável de imunoglobulina (de um anticorpo) que reconhece o alvo, ligado a domínios de sinalização de células B para ativar efetivamente as células CAR-T quando ligam ao antígeno.

D. A síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade são efeitos adversos graves associados à terapia CAR-T, decorrentes da potente ativação imunológica sistêmica.

E. Por serem células autólogas e específicas, as CAR-T cells não causam efeitos colaterais significativos e podem ser facilmente desligadas após atingirem o tumor.

**Questão 15. Em um ensaio clínico com pacientes portadores de melanoma metastático, foi testada a combinação de dois anticorpos: um contra CTLA-4 (ipilimumabe) e outro contra PD-1 (nivolumabe). A justificativa para usar ambos concomitantemente é:**

- A. Bloquear simultaneamente duas vias distintas de freio imunológico, potencialmente levando a resposta antitumoral mais vigorosa do que o bloqueio de apenas uma delas.
- B. Garantir que tanto células T quanto células B sejam ativadas, já que CTLA-4 regula células B e PD-1 regula células T efetoras.
- C. Reduzir efeitos colaterais: a toxicidade de cada droga diminui quando usadas juntas devido à modulação cruzada das vias.
- D. Necessidade de induzir células NK através do anti-CTLA-4 e linfócitos T através do anti-PD-1, cobrindo ambos os braços da imunidade inata e adaptativa.
- E. A combinação foi projetada para especificamente suprimir Tregs com anti-PD-1 e aumentar células Th17 com anti-CTLA-4, que em conjunto destroem melhor o tumor.

### **Questões: Tecnologias Avançadas em Oncologia**

**Questão 16. Sobre o sequenciamento de nova geração (Next-Generation Sequencing, NGS) em oncologia, assinale a opção CORRETA:**

- A. O NGS permite sequenciar simultaneamente múltiplos genes ou até o exoma/genoma inteiro de um tumor, porém sua aplicação clínica é limitada, pois não consegue detectar mutações pontuais com precisão.
- B. Uma das aplicações clínicas do NGS é a chamada "biópsia líquida", em que DNA tumoral circulante no sangue é sequenciado para identificar mutações e monitorar a resposta ao tratamento.
- C. Testes de NGS não devem ser usados para orientar terapias, servem apenas para pesquisa, já que os resultados demoram meses e não há drogas aprovadas para mutações específicas.
- D. O NGS foi substituído pela técnica de PCR quantitativo em tempo real em termos de identificação de mutações genéticas relevantes, por ser menos sensível.
- E. A análise por NGS é completamente automatizada e infalível, não exigindo interpretação especializada dos resultados.

**Questão 17. Considere um novo fármaco anticâncer desenvolvido por meio de modelagem molecular e docking virtual. Qual das etapas abaixo é típica desse processo de descoberta in silico?**

- A. Criação de um modelo 3D da proteína-alvo do câncer, caso sua estrutura cristalográfica não esteja disponível, usando técnicas de modelagem por homologia.
- B. Triagem virtual de uma grande biblioteca de compostos químicos, avaliando

computacionalmente quais moléculas se encaixam com melhor afinidade no sítio ativo da proteína-alvo.

C. Uso de simulações de dinâmica molecular para refinar o entendimento de como o composto líder interage com o alvo ao longo do tempo e se mantém ligado.

D. Otimização química do composto líder (lead) com base nas simulações, modificando grupos funcionais para melhorar a ligação ou propriedades farmacológicas, guiada por predições computacionais.

E. Todas as alternativas acima fazem parte do arsenal de modelagem molecular e desenho racional de fármacos.

**Questão 18. A realidade virtual (VR) vem sendo empregada no treinamento médico. Qual dos exemplos a seguir ilustra de forma apropriada o uso de VR na formação de oncologistas ou cirurgiões oncológicos?**

A. Um residente de cirurgia utiliza óculos de realidade virtual para praticar uma complexa dissecação de linfonodos pélvicos em um modelo virtual de paciente com câncer de colo do útero, antes de executar o procedimento em um caso real.

B. Um estudante de medicina lê um livro didático de anatomia e imagina mentalmente as estruturas em 3D – um processo cognitivo de visualização, mas sem uso de tecnologia VR.

C. Uma sessão de teleconferência onde especialistas discutem casos clínicos de oncologia em tempo real, compartilhando imagens de exames pelo computador.

D. O uso de um software de prescrição eletrônica que alerta para interações medicamentosas em quimioterapia – auxiliando o oncologista a evitar erros de medicação.

E. O treinamento de um físico médico em um software de cálculo de dose radioterápica 2D em computador, sem imersão ou ambiente virtual 3D.

**Questão 19. “Simulação computacional” em oncologia pode referir-se a diversas metodologias. Qual das alternativas melhor exemplifica uma simulação computacional clínica?**

A. Uso de modelos matemáticos para simular a dinâmica de crescimento tumoral e prever resposta a quimioterapia em um paciente específico, ajustando doses virtualmente.

B. Rodar um ensaio clínico virtual totalmente em computador, onde avatares de pacientes recebem tratamentos fictícios sem qualquer dado real.

C. Utilizar um manequim físico de ressuscitação cardiopulmonar para treinar manejo de emergência oncológica, como choque séptico em paciente neutropênico.

D. Um aluno fazendo uma prova teórica online sobre protocolos de quimioterapia.

E. Empregar realidade aumentada para projetar imagens de exames diretamente sobre o paciente real durante a cirurgia, guiando ressecção tumoral.

**Questão 20. Sobre a aplicação de sequenciamento genético de tumores na prática clínica atual, assinale a afirmativa correta:**

- A. O sequenciamento de painel multigênico pode identificar mutações “acionáveis” (passíveis de ação terapêutica) que permitem indicar terapias-alvo ou ensaios clínicos específicos para o paciente.
- B. A única utilidade do sequenciamento de tumores é pesquisar história familiar; não influencia a escolha de tratamento do caso index (paciente atual).
- C. Perfis genômicos tumorais são irrelevantes para imunoterapia, pois essas terapias não dependem de mutações específicas, apenas da presença de linfócitos.
- D. O resultado do sequenciamento genético raramente muda a conduta, pois praticamente todos os cânceres de pulmão, melanoma e cólon são tratados da mesma forma independente das mutações.
- E. Devido à heterogeneidade tumoral, nunca é recomendado basear decisões em biópsia de uma única região do tumor; é preciso sequenciar o tumor inteiro em várias amostras para qualquer uso clínico.

**Questões: Pesquisa Translacional e Aplicação Clínica**

**Questão 21. Biomarcador em oncologia é definido como:**

- A. Qualquer característica mensurável de um tumor ou paciente que tenha implicação no prognóstico ou na predição de resposta terapêutica.
- B. Apenas substâncias detectáveis no sangue (como CEA, PSA) que indicam presença de câncer.
- C. Qualquer gene que cause câncer quando mutado.
- D. O nome dado a drogas alvo-moleculares usadas no tratamento oncológico.
- E. Um sinônimo de agente carcinogênico biológico, como vírus HPV ou EBV.

**Questão 22. Terapias-alvo revolucionaram o tratamento oncológico. Qual das duplas droga-alvo molecular abaixo está CORRETA?**

- A. Trastuzumabe – inibidor de EGFR mutado em câncer de pulmão.
- B. Imatinibe – inibidor da tirosina quinase BCR-ABL na leucemia mieloide crônica.
- C. Bevacizumabe – anticorpo que estimula angiogênese via VEGF.
- D. Rituximabe – inibidor de PARP utilizado em câncer de ovário BRCA mutado.
- E. Dabrafenibe – anticorpo monoclonal contra PD-1, para imunoterapia do melanoma.

**Questão 23. Um paciente de 65 anos com adenocarcinoma metastático de pulmão tem tumor com alta carga mutacional (mais de 20 mutações/Mb) e expressão de PD-L1 em 0% das células tumorais. Com base em conhecimentos translacionais, qual terapia seria mais indicada primeiramente?**

- A. Imunoterapia com inibidor de PD-1, pois a alta carga mutacional sugere muitos neoantígenos que podem predispor a resposta à imunoterapia, mesmo com PD-L1 negativo.
- B. Terapia alvo com inibidor de EGFR, pois alta carga mutacional indica que o EGFR certamente está mutado.
- C. Quimioterapia padrão, pois PD-L1 é zero e isso contraindica totalmente imunoterapia independentemente de outros fatores.
- D. Inibidor de PARP, pois alta carga mutacional implica defeito em reparo de DNA que será corrigido pelo PARP.
- E. Radioterapia de todas as metástases seguida de observação, pois esse perfil genômico não sugere benefício de drogas sistêmicas.

**Questão 24. O que significa o termo “pesquisa translacional” em oncologia?**

- A. Pesquisa realizada em modelos animais de câncer, sem aplicação humana.
- B. Pesquisa que traduz textos científicos complexos para linguagem leiga para pacientes.
- C. Pesquisa que busca aplicar descobertas do laboratório (bancada) na prática clínica (leito) e vice-versa, encurtando a distância entre ciência básica e cuidado ao paciente.
- D. Desenvolvimento de técnicas de tradução simultânea para congressos oncológicos internacionais.
- E. Qualquer ensaio clínico de fase III em oncologia.

**Questão 25. Oncogenômica pode auxiliar na descoberta de novas terapias. Qual das afirmativas sobre projetos de sequenciamento de genomas de câncer (como The Cancer Genome Atlas - TCGA) é verdadeira?**

- A. Revelaram que, dentro de um mesmo tipo de câncer (ex: câncer de mama), existem subtipos moleculares distintos com diferentes perfis de mutações e expressão gênica, alguns dos quais correlacionam com prognóstico ou resposta terapêutica.
- B. Descobriram que praticamente todos os tumores de um mesmo órgão têm exatamente as mesmas mutações driver, explicando por que uma única droga costuma funcionar para todos os pacientes.
- C. Os dados de oncogenômica têm uso meramente acadêmico e ainda não geraram nenhum biomarcador ou alvo clínico relevante.
- D. Demonstraram que a heterogeneidade intratumoral é um artefato – cada tumor na verdade é geneticamente homogêneo em todas as suas regiões.

E. Levaram à conclusão de que fatores genéticos importam pouco no câncer, e que apenas exposições ambientais são responsáveis pelas alterações encontradas.

**Questão 26. Muitos avanços terapêuticos surgiram do estudo de alvos moleculares. Um exemplo clássico de sucesso da pesquisa translacional “do banco à beira do leito” é:**

A. Descoberta da mutação BRAF V600E em melanoma, levando ao desenvolvimento de inibidores de BRAF que melhoraram a sobrevida de pacientes com melanoma metastático BRAF-mutado.

B. Uso de altas doses de quimioterapia baseada apenas em ensaio clínico empírico, sem compreensão do mecanismo.

C. Acaso de um paciente com remissão espontânea de câncer levar à cura universal dessa neoplasia.

D. O abandono completo de modelos animais em favor de testes diretamente em humanos.

E. Nenhuma terapia atual tem base em descoberta laboratorial, elas surgiram por tentativa e erro.

**Questão 27. Um estudo clínico está testando um novo inibidor de uma oncoproteína X identificada em laboratório como crucial para a proliferação de certo tipo de câncer raro. Esse tipo de estudo que envolve um fármaco experimental direcionado a um alvo biológico identificado em pesquisa básica é exemplo de:**

A. Medicina personalizada ou de precisão, decorrente da pesquisa translacional, onde a terapia é guiada por uma alteração molecular específica do tumor.

B. Epidemiologia clássica, focada em padrões populacionais e fatores de risco.

C. Prevenção primária do câncer, pois está impedindo o câncer de ocorrer.

D. Terapia de suporte, já que fármacos experimentais só servem para cuidados paliativos.

E. Medicina alternativa, por se tratar de um medicamento novo não convencional.

**Questão 28. O conceito de ensaio clínico “cesta” (basket trial), surgido com a oncologia de precisão, refere-se a:**

A. Um estudo que insere vários tipos de câncer diferentes em um mesmo protocolo, desde que todos compartilhem uma mesma mutação ou alvo molecular, testando uma droga que mira esse alvo comum.

B. Um estudo de prevenção dietética do câncer, onde uma “cesta” de alimentos é dada aos participantes.

C. Um tipo de ensaio clínico em que pacientes são alocados aleatoriamente em diferentes “cestas” de tratamento de suporte conforme seus sintomas.

- D. Um registro observacional de pacientes, sem intervenção, apenas coletando dados em uma “cesta” de informações.
- E. Um estudo fase I tradicional que avalia doses crescentes de múltiplas drogas combinadas (colocando várias drogas na mesma cesta).

**Questão 29. Em um congresso foi apresentada uma nova terapia alvo para câncer de ovário avançado que surgiu “da bancada do laboratório para o leito do paciente” em menos de 5 anos. Isso ilustra:**

- A. Que a integração entre ciência básica e pesquisa clínica pode encurtar o tempo para disponibilizar novas opções de tratamento aos pacientes.
- B. Que a aprovação de medicamentos está rápida demais e provavelmente sem critérios.
- C. Que estudos pré-clínicos são dispensáveis se algo funciona no paciente.
- D. Que a maioria das descobertas de laboratório imediatamente viram tratamentos aprovados.
- E. Uma coincidência rara, já que normalmente leva décadas para uma descoberta virar terapia, e nenhum esforço pode acelerar isso.

**Questão 30. Por que a heterogeneidade genética intratumoral apresenta um desafio para a aplicação de biomarcadores e terapias-alvo?**

- A. Porque diferentes regiões do mesmo tumor ou metástases distintas podem ter perfis moleculares diferentes, de modo que uma única biópsia pode não representar todas as subpopulações de células cancerosas. Isso pode levar a seleção de terapias que controlam apenas parte do tumor, enquanto clones não detectados (sem o biomarcador) continuam a crescer.
- B. Porque alguns pacientes não desejam fazer testes genéticos no tumor, preferindo tratamentos padrão.
- C. Porque a heterogeneidade inviabiliza qualquer abordagem de medicina de precisão – nesses casos só quimioterapia inespecífica pode ser usada.
- D. Porque indica que fatores ambientais são mais importantes que mutações, tornando biomarcadores irrelevantes.
- E. Nenhuma das anteriores – a heterogeneidade intratumoral já não é mais um problema com as técnicas modernas de sequenciamento single-cell que resolvem completamente a questão.