

Além dos achados secundários ACMG: Fluxograma para diagnóstico de neoplasias em Testes Germinativos e NIPT

AUTORES: EDUARDO DA CÁS; ISRAEL BENDIT; ILANA ZALCBURG RENAULT; LINUS JAN NO; ANA CAROLINA PANIZA; AMANDA CAODAGLIO; KEITTY PEREIRA; CRISTOVAM SCAPULATEMPO-NETO; BEATRIZ SCHNABEL; EDENIR PALMEIRO; MARIA FERNANDA MILANEZI; FELIPE ARISTIDES-NETO; GUILHERME LOPES YAMAMOTO

NOME DA INSTITUIÇÃO: DASA Genômica

INTRODUÇÃO

A identificação de alterações associadas ao câncer em testes germinativos de NGS é um desafio crescente. Embora raros, achados incidentais sugestivos de neoplasias podem ter impacto clínico relevante, influenciando o manejo e o aconselhamento familiar. Diretrizes da ACMG recomendam o reporte de variantes patogênicas em 84 genes¹ como achados secundários, mas não contemplam variantes somáticas associadas a câncer sem suspeita prévia. Este trabalho descreve a experiência de um laboratório de referência na triagem de neoplasias por NGS e NIPT.

OBJETIVO

Desenvolver e implementar fluxos estruturados para triagem de achados incidentais sugestivos de neoplasias, especialmente mieloproliferativas, em exames germinativos de NGS e NIPT, avaliando sua aplicabilidade e relevância clínica

METODOLOGIA

Está sendo conduzida uma análise retrospectiva em 4941 exames de exoma e em 3782 exames de NIPT, todos por NGS. Nos exames de NGS germinativo foram ativamente pesquisados casos com ao menos 2 variantes de número de cópia (CNV) de alta confiança e/ou a identificação de variantes oncogênicas com fração alélica sugestiva de identificação de variante somática (fração alélica entre 2 a 35%) em genes com alta associação à neoplasias hematológicas, curados pela ELN². Para NIPT, foi proposto um fluxo para detecção de alterações sugestivas de câncer materno, considerando a presença de duas ou mais variantes de números de cópias, incluindo identificação de múltiplas CNVs.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao menos três casos sugestivos de neoplasia mieloproliferativa foram identificados em testes de NGS antes da implementação do fluxo, com CNVs cromossômicas e/ou variantes patogênicas em VAF entre 2% e 35%, confirmadas clinicamente. Em um paciente em investigação de miocardiopatia, foram identificadas quatro CNVs (3 duplicações e 1 deleção) e variante frameshift em *CALR* (VAF 30%) (**Fig. 1**). A neoplasia hematológica, não suspeitada, foi confirmada posteriormente, sustentando a necessidade de reporte estruturado para situações não abordadas pelos achados secundários ACMG. Em nossa casuística preliminar ampliada, foram analisados seis casos, sendo três indivíduos sem diagnóstico prévio de neoplasia

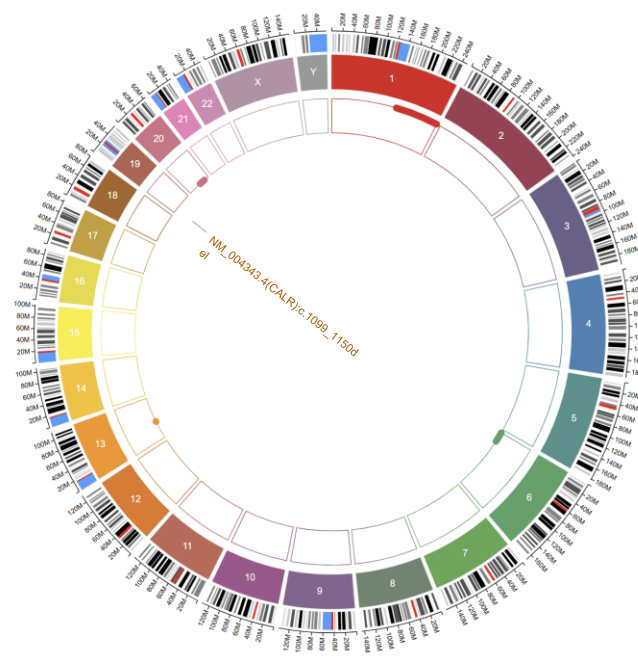


Fig. 1. Circos plot: anel interno representa CNVs (dup vs del), e variante frameshift em *CALR*. Exemplo de achado incidental que sustenta o report em exames germinativos/NIPT.

hematológica e três com diagnóstico estabelecido submetidos a exames de NGS. Considerando em conjunto variantes oncogênicas em genes da curadoria ELN e/ou CNVs cromossômicas, 83,3% (5/6) dos casos apresentaram ao menos um desses achados, incluindo 66,7% (2/3) dos casos sem diagnóstico prévio e 100% (3/3) dos casos estabelecidos. O único caso fora desses critérios correspondia a um paciente com síndrome autoinflamatória e variante em *UBA1* com fração alélica de 77%, compatível com fenótipo da síndrome VEXAS e que pode não preencher os demais critérios. Dentre os 6 casos, 33,3% (2/6) apresentaram CNVs >10 Mb e 50% (3/6) tinham duas ou mais CNVs simultâneas.

Com base no caso índice e outros casos semelhantes identificados na rotina clínica de análise, foi proposto um fluxograma de triagem automatizada em exames NGS baseada em CNVs e VAF de variantes oncogênicas nos genes com curadoria pela ELN², seguida de revisão manual e comunicação clínica estruturada. Serão priorizadas variantes oncogênicas em um subset de 40 genes da curadoria ELN² e genes associados a hematopoiese clonal posteriormente revisados considerando classificação, fração alélica e achados clínicos. Para o NIPT, o modelo contempla o monitoramento de casos com duas ou mais CNVs, conforme os critérios de Heesterbeek et al. (2022).³ Até o momento, nenhum caso foi identificado na amostra de 3782 NIPTs, compatível com a frequência observada em demais coortes³. A análise retrospectiva de 8723 testes está em andamento.

CONCLUSÃO

A implementação de fluxos dedicados para detecção e reporte da suspeita de câncer em testes germinativos se mostrou viável e clinicamente relevante, especialmente para neoplasias mieloproliferativas.

Referências

- Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. Published online June 23, 2025. doi:10.1016/j.gim.2025.101454
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
- Heesterbeek CJ, Aukema SM, Galjaard RH, et al. Noninvasive Prenatal Test Results Indicative of Maternal Malignancies: A Nationwide Genetic and Clinical Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2426-2435. doi:10.1200/JCO.21.02260