

## Lista Atualizada de Sondas FISH

### ALK / EML4

Aproximadamente 3% a 13% dos adenocarcinomas de pulmão têm o gene de fusão ALK / EML4, e caracterizam um grupo de pacientes que tem maior risco de metástases cerebrais e hepáticas, porém, pode ser responsivo à terapia alvo com inibidores da proteína ALK. Translocações associadas ao gene ALK são características do linfoma de grandes células anaplásico e em grande parte dos casos de tumor miofibroblástico inflamatório / pseudotumor inflamatório.

### BCL-2

O gene BCL-2 (B-cell CLL/lymphoma 2, a.k.a. PPP1R50) codifica uma proteína da membrana mitocondrial que regula a apoptose e é expresso em células B. Translocações envolvendo o gene BCL-2 são comumente identificados em linfomas de célula B. A translocação t (14; 18) (q32.3; q21.3) foi identificado em cerca de 80% dos linfomas, em 20% a 30% do linfoma difuso de grandes células B, e raramente na leucemia linfocítica crônica de células B. A superexpressão do gene BCL2 confere resistência à quimioterapia. Daí a detecção de translocações BCL-2 por fluorescência de hibridização in situ (FISH).

### BCL-6

Rearranjos da região cromossômica do gene BCL-6 ocorrem em diferentes tipos de linfoma não-Hodgkin, incluindo células B difuso e linfoma folicular. A translocação BCL-6 t (3; 14) (q27; q32.3) resulta na fusão do gene IGH-BCL6. As translocações BCL6 representam uma das mais frequentes anormalidade citogenética, ocorrendo em 20% a 40% dos casos.

### C-MYC

Translocações envolvendo o gene C-MYC estão associadas ao diagnóstico do linfoma de Burkitt e estão presentes em alguns casos de linfoma de células da zona do manto. A amplificação do gene C-MYC é observada em carcinomas uroteliais, estando relacionada a alto grau histológico e crescimento invasivo.

## COL1A1/ PDGFB

COL1A1 é indicado para a detecção das translocações específicas que envolvam a região cromossômica 17q21.33 albergando o gene COL1A1 (a.k.a. OI4). Translocações recíprocas envolvendo t(17; 22)(q21.3; q13.1) são característicos do dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP). DFSP Sarcoma de Pele é altamente recorrente, infiltrativo e de malignidade intermediária. Os rearranjos são citogeneticamente caracterizados pela presença de cromossomas supranumerários em anel contendo sequências amplificadas de baixo nível de cromossomos 17q21-qter e 22q10-q13.1, ou derivados desequilibrados do t (17; 22)(Q21.3; q13.1) translocação. O rearranjo freqüentemente resulta em formação de uma proteína de fusão COL1A1-PDGFB, e resulta em ativação autócrina / ou parácrina do receptor de fator de crescimento- $\beta$  (PDGFRB). O diagnóstico preciso do DFSP é importante por causa da natureza intermediária maligna do DFSP e pode ser facilitada pela análise por hibridação in situ fluorescente (FISH).

## EWSR1

São observadas translocações envolvendo o gene EWSR1 entre diversos sarcomas de células redondas - 100% dos tumores de pequenas células redondas desmoplásicos e mais de 95% dos sarcomas de Ewing / PNET - tumor neuroectodérmico primitivo, além de sarcoma de células claras, fibro-histiocitoma angiomatóide, condrossarcoma mixóide extraesquelético e alguns lipossarcomas de células redondas também têm rearranjos de EWSR1. Translocações envolvendo o gene EWSR1 estão presentes em mais de 80% dos casos de carcinoma de células claras hialinizante de glândula salivar e em nenhum de seus principais diagnósticos diferenciais. Outra aplicação do exame de FISH EWSR1 é a diferenciação entre melanoma maligno e sarcoma de células claras e deve ser sempre realizado em indivíduos com tumores melanocíticos em partes moles, uma vez que o sarcoma de células claras é um sarcoma de partes moles raro, com semelhanças morfológicas e imuno-histoquímicas com o melanoma maligno, o que faz com que frequentemente seja diagnosticado como melanoma.

## FUS

FUS é indicado para detectar translocações que envolvem a região cromossômica 16p11.2 região que alberga o gene FUS (também conhecido como TLS, FUS / TLS,hnRNP P2). Portanto, a detecção de rearranjos FUS através de hibridização in situ é uma ferramenta valiosa para confirmar o diagnóstico histopatológico de lipossarcoma mixóide.

## HER2

A pesquisa de amplificação do gene HER2 (ou c-erbB-2) auxilia na seleção de pacientes com adenocarcinoma de mama ou de estômago que podem ser beneficiados com tratamento imunoterápico baseado na injeção de anticorpos anti HER2. A imunoterapia é um tipo de terapia-alvo, já que este anticorpo de uso medicamentoso ataca e mata somente as células tumorais que exibem grandes quantidades deste receptor como consequência da amplificação do gene HER2. A principal indicação do exame de FISH HER2 são os casos “duvidosos” no exame de imuno-histoquímica (resultado 2+). Nestes casos encontra-se marcação fraca na imuno-histoquímica, portanto a amplificação gênica deve ser confirmada ou não pelo exame de FISH; caso o resultado da relação gene HER2 / cromossomo 17 seja superior a 2.2 o caso é considerado positivo para amplificação do gene HER2 e, portanto, indicativo de imunoterapia. Pacientes com neoplasias sem amplificação do gene HER2 não se beneficiam do tratamento imunoterápico, já que não possuem o alvo terapêutico. Outra abordagem existente é a pesquisa inicial do estado de gene HER2 por FISH, dispensando a imuno-histoquímica; pesquisadores que advogam a favor desta abordagem justificam que há casos (cerca de 10%) com de exame imuno-histoquímico negativo para HER2 e com exame de FISH positivo ou vice-versa e que estes pacientes não receberiam ou não seriam beneficiados pela imunoterapia se fossem submetidos à abordagem convencional de exames em 2 etapas (imuno-histoquímica inicial, seguida de FISH somente nos casos duvidosos).

## IRF4

O IRF4 é normalmente expresso em plasmócitos, melanócitos, algumas células B, e em células T ativadas. Rearranjos da região cromossômica IRF4 / DUSP22 foram detectados em vários linfomas de células B e de células T. Linfoma de grandes células B com o rearranjo de IRF4, ocorre mais comumente em crianças e jovens. A translocação do IRF4 tem uma alta especificidade para linfoma de células anaplásicas cutâneas, apoiando a utilidade clínica do FISH para IRF4 no diagnóstico diferencial de distúrbios linfoproliferativos de células T. Além disso, o rearranjo de DUSP22 em ALK-negativo está associado com um resultado favorável indicando a utilidade do DUSP22 como um biomarcador preditivo.

## MDM2

A amplificação do gene MDM2 é observada em 85% dos casos de lipossarcoma bem diferenciado / tumor lipomatoso atípico e 100% dos lipossarcomas desdiferenciados e condrossarcomas. É de grande utilidade no diagnóstico diferencial com lesões lipomatosas benignas, como lipoma de

células fusiformes e lipoblastoma. A amplificação do gene MDM2 também é observada em osteossarcomas.

## **N-MYC**

A amplificação do gene N-myc é um importante fator prognóstico e preditivo no neuroblastoma, identificando os pacientes com doença rapidamente progressiva que respondem mal à terapia convencional. Também pode ser utilizado na detecção de doença residual mínima após tratamento. A amplificação dos genes c-myc ou N-myc é identificada com pouca frequência no meduloblastoma, tumor maligno embrionário do cerebelo porém, quando presente, é associada com pior prognóstico.

## **SOX2/CEN3**

SOX2/CEN 3 é designado para a detecção de amplificações de genes SOX2 frequentemente observados em carcinoma de células escamosas (SCC), do pulmão, do esôfago, da cavidade bucal, e outros órgãos. Além de amplificações e / ou a sobre-expressão foram encontrados em gliomas, câncer da mama, e outros tipos de tumores.

## **SS18**

SS18 é indicado para detectar translocações que envolvem o cromossomo 18q11.2 região SS18 (sarcoma de translocação sinovial, cromossomo18) gene (a.k.a. SYT). As translocações que envolvem a região18q11.2 são encontrados em mais de 90% dos casos de sarcoma sinovial. Entre sarcomas de tecidos moles, o sarcoma sinovial é um dos mais comuns e ocorre nas extremidades de adultos jovens com maior prevalência em homens, embora, a ocorrência de sarcoma sinovial também tem sido descrito em uma ampla variedade de localizações anatômicas e em todas as idades.

## **TFE3**

TFE3 é indicado para detectar translocações que envolvem a região cromossômica Xp11.23 albergando o gene TFE3 (Fator de transcrição de ligação a IGM potenciador 3, TFEA). As

translocações que envolvem a região cromossômica Xp11.2 são frequentemente detectadas em carcinomas de células renais (RCC), que geralmente afetam crianças e adolescentes.

### **TP53/CEN17**

TP53/CEN17 é indicado para a detecção de deleções TP53 de genes observados por exemplo em casos de leucemia linfocítica crônica (LLC)/ Linfoma Linfocítico. O gene TP53 (ou também proteína do tumor 53, p53, BCC7, LFS1, TRP53) localiza-se na região cromossômica 17p13.1 e codifica um fator de transcrição 53 kDa que regula a proliferação celular, diferenciação, apoptose e que funciona como um supressor de tumor, ativando a expressão de genes que inibem a célula de crescimento.

### **1P36/1Q25 + 19Q13/19P13**

A co-deleção dos braços cromossômicos 1 p e 19q é característica de tumores oligodendrogliais e está associada a melhor prognóstico e maior resposta à terapia. Estas deleções genéticas ocorrem também em cerca de 20% dos neurocitomas extraventriculares e podem estar associadas com histologia agressiva destes tumores.