

JOURNAL TÓRAX

Publicação médico-científica do Grupo Oncoclínicas

Edição nº 04 | Mar/20



AVANÇO CIENTÍFICO DEVE
PERMITIR EXPANSÃO
DE APLICAÇÃO CLÍNICA
DE SEQUENCIAMENTO
GENÉTICO NO CÂNCER

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carlos Gil
Oncologista Clínica
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ



Clarissa Mathias
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA



Mariana Laloni
Oncologista Clínica
Centro Paulista de Oncologia - SP



Samira Mascarenhas
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Mariano Zalis
Diretor de Genômica
Grupo Oncoclínicas - SP



Vinícius Lorandi
Oncologista Clínico
Oncoclínica Porto Alegre - RS

AVANÇO CIENTÍFICO DEVE PERMITIR EXPANSÃO DE APLICAÇÃO CLÍNICA DE SEQUENCIAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER

Artigo de revisão lista oportunidades de uso do sequenciamento ao longo da jornada do paciente com câncer, e a tecnologia começa a transitar do meio acadêmico para a prática clínica.

O sequenciamento genético de nova geração já tem algumas aplicações clínicas bem estabelecidas no tratamento do câncer. Mas seu uso pode se expandir ainda mais com o avanço tecnológico, que permitirá a redução dos custos do teste e a evolução do entendimento sobre o papel de novas mutações no desenvolvimento do câncer. Um artigo de revisão publicado no *The New England Journal of Medicine (NEJM)* discutiu as principais oportunidades de usar o sequenciamento genético ao longo da jornada do paciente com câncer, entre elas a mensuração do risco dessa doença, o diagnóstico, a classificação do tumor, o prognóstico e a decisão sobre o tratamento.

Mas por que o DNA das células tumorais traz informações tão valiosas para o tratamento do câncer? Ao comparar o DNA extraído de uma amostra de tumor com o DNA de um tecido normal do mesmo paciente, é possível identificar as chamadas mutações somáticas, presentes apenas no tumor, que são variantes genéticas acumuladas durante a oncogênese. “Embora possa haver milhares de mutações em um só tumor, apenas algumas delas podem ser classificadas como mutações driver – ou seja, aquelas que efetivamente estão ligadas ao mecanismo principal daquele tumor”, diz Vinícius Lorandi, médico oncologista da Oncoclínica Porto Alegre, Grupo Oncoclínicas no Rio Grande do Sul. É importante conhecer

as mutações driver porque a função das proteínas resultantes dessas mutações pode ser um alvo terapêutico para o câncer.

Outro benefício trazido pela popularização do sequenciamento genético em larga escala é a identificação de mutações herdadas. Essas mutações, mais conhecidas como germinativas ou hereditárias, são aquelas que vão passando dos pais para os filhos, e estão presentes tanto nas células de câncer quanto nas células normais. “Identificar e classificar as mutações hereditárias tem grande importância e nos permite estimar o risco de um indivíduo desenvolver uma neoplasia, além de adotar medidas que antecipem o diagnóstico, aumentando a chance de cura”, diz Lorandi.

As aplicações clínicas atuais do sequenciamento genético no câncer normalmente têm como alvo regiões específicas do DNA que já foram associadas ao câncer. De acordo com a revisão do *NEJM*, já foram identificados de 300 a 600 genes causadores de câncer.

“Entre os principais tipos de câncer em que o sequenciamento já possui aplicações clínicas está o de pulmão de não pequenas células”, afirma Mariano Zalis, diretor de genômica do

Grupo Oncoclínicas. “Pacientes com mutações no gene EGFR, nos éxons 18, 19, 20 e 21 são especialmente sensíveis aos inibidores de tirosina-quinase, por isso o teste pode guiar a escolha da terapia. Já no câncer colorretal, a presença das mutações KRAS, NRAS ou BRAF torna esses tumores resistentes aos anticorpos monoclonais anti-EGFR, de modo que esses medicamentos não são indicados a esse grupo”, diz Zalis. Segundo o especialista, no melanoma, pacientes com uma mutação chamada V600E no gene BRAF têm um tumor especialmente sensível a inibidores de BRAF. “Virtualmente, todas as doenças podem apresentar mutações passíveis de algum tratamento dirigido”, diz Lorandi.

O uso do sequenciamento genético também é corrente para identificar se os indivíduos – tanto pacientes quanto pessoas saudáveis com histórico familiar de câncer – possuem genes que aumentam o risco do desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida. “Mesmo sabendo que o sequenciamento genético de indivíduos saudáveis ou portadores de alguma neoplasia pode ser realizado a qualquer momento da vida, hoje existem recomendações bastante específicas para sua realização”, diz Lorandi. “O aconselhamento genético realizado por um

profissional bem treinado pode ajudar a guiar as decisões, bem como auxiliar na interpretação de resultados e tomadas de decisão.”

Além dos testes genéticos dirigidos a mutações já conhecidas, há uma outra categoria de sequenciamento. “Hoje existem grandes painéis genéticos que, além de detectar essas mutações conhecidas, revelam outras mutações em outros genes. Porém isso é restrito a um grupo muito pequeno de pacientes, pois o custo é alto e não é pago pelos planos de saúde”, diz Zalis. Esse tipo de sequenciamento mais completo tem, por enquanto, uma aplicação mais restrita e experimental. “Eles podem, por exemplo, detectar mutações que estão atualmente em estudos clínicos e abrem a possibilidade de incluir pacientes em ensaios em andamento”, afirma.

O sequenciamento genético completo do tumor também é importante do ponto de vista científico. Quando um grande número de pacientes tem seu genoma sequenciado, esses dados podem ser usados para descobrir novos genes com papéis importantes no câncer. No Reino Unido, por exemplo, o Serviço Nacional de Saúde (NHS) financiou o 100,000 Genomes Project, programa que possibilitou o sequenciamento genético de milhares de

pacientes com câncer e outras doenças raras com o objetivo de desenvolver novas formas de diagnóstico e tratamento personalizado. A ideia é que grandes bancos de dados que incluam, além do genoma, dados clínicos do paciente possam revelar informações importantes sobre como cada mutação está relacionada a cada tipo de prognóstico e quais perfis genéticos se beneficiam de quais tratamentos.

Com tantos dados coletados, o desafio para o futuro será saber manejar essas informações de modo que elas possam levar a novas opções de tratamento. “A comunidade científica terá de aprender a lidar com tanta informação gerada. Vamos precisar aprender a construir ferramentas e bancos de dados capazes de nos fazer tomar decisões, tanto em nível individual quanto em termos de políticas públicas”, diz Lorandi.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Genome sequencing during a patient's journey through cancer. Jyoti Nangalia, Ph.D., and Peter J.Campbell, Ph.D. N Engl J Med 2019;381:2145-56.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774959>



EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

ESTUDOS EM DESTAQUE

Perfil genômico e imunológico do adenocarcinoma pulmonar pré-invasivo.

Estudo reuniu 197 pacientes submetidos à cirurgia entre setembro de 2011 e maio de 2016 no Departamento de Cirurgia Torácica do Centro de Câncer da Universidade Fudan, na China. Nenhum paciente recebeu terapia neoadjuvante. Os autores identificaram oito genes significativamente mutados, incluindo EGFR, RBM10, BRAF, ERBB2, TP53, KRAS, MAP2K1 e MET.

Chen H, Carrot-Zhang J, Zhao Y, Hu H, Freeman SS, Yu S, Ha G, Taylor AM, Berger AC, Westlake L, Zheng Y, Zhang J, Ramachandran A, Zheng Q, Pan Y, Zheng D, Zheng S, Cheng C, Kuang M, Zhou X, Zhang Y, Li H, Ye T, Ma Y, Gao Z, Tao X, Han H, Shang J, Yu Y, Bao D, Huang Y, Li X, Zhang Y, Xiang J, Sun Y, Li Y, Cherniack AD, Campbell JD, Shi L, Meyerson M. Genomic and immune profiling of pre-invasive lung adenocarcinoma. *Nat Commun.* 2019 Nov 29;10(1):5472.

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-13460-3#Sec2>



Análise das características clínico-patológicas, fenotípicas, genéticas e prognósticas do adenocarcinoma mucinoso puro.

Estudo que reuniu 3.622 pacientes e identificou 345 genes diferencialmente expressos. No banco de dados do SEER, o adenocarcinoma mucinoso primário teve um prognóstico melhor em comparação com outros adenocarcinomas de pulmão. Comparados com pacientes com outros adenocarcinomas pulmonares, os pacientes com tumores mucinosos exibiram características clínico-patológicas únicas, incluindo menos tumores de grau III / IV, menos invasão pleural, mais câncer em estágio inicial e mais carcinomas do lobo inferior.

Chen Z, Li M, Ma K, Shang G, Liang J, Yin J, Luo J, Zhan C, Shi Y, Wang Q. Analysis of the clinicopathological characteristics, genetic phenotypes, and prognosis of pure mucinous adenocarcinoma. *Cancer Med.* 2019 Nov 25.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.2726>



Os parâmetros dose-volume preveem pneumonite por radiação após quimiorradioterapia por indução seguida de cirurgia para câncer de pulmão de não pequenas células: uma análise retrospectiva.

Cento e oito pacientes foram incluídos nesse estudo, sendo que 34 (31,5%) apresentaram o efeito colateral pneumonite de grau 2. Os autores definiram que a dosagem e a localização do lobo inferior foram preditores dessa pneumonite de grau 2 em pacientes que receberam quimioterapia concomitante. É necessário, avaliam os pesquisadores, reduzir ao máximo a dose de radiação para evitar a ocorrência desse evento adverso.

Katsui K, Ogata T, Watanabe K, Katayama N, Soh J, Kuroda M, Kiura K, Maeda Y, Toyooka S, Kanazawa S. Dose-volume parameters predict radiation pneumonitis after induction chemoradiotherapy followed by surgery for non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2019 Nov 26

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880515/>



Personalidade (no nível intrapsíquico e interpessoal) associada à qualidade de vida em pacientes com câncer (pulmão e cólon).

O objetivo desse estudo foi determinar a associação entre qualidade de vida e comportamentos intrapsíquicos e interpessoais de pacientes com câncer de pulmão e cólon. Traços de personalidade, como comportamentos autocríticos e opressivos, baixa capacidade de autoestima, funcionamento físico e cognitivo e idade (uma idade mais alta determina uma melhor QV) determinam fortemente a qualidade de vida desses pacientes, afirmam os autores. Isso pode sugerir, acreditam, a necessidade de intervenção terapêutica.

Giulietti MV, Vespa A, Ottaviani M, Berardi R, Balercia G, Arnaldi G, Gattafoni P, Fabbietti P, Rosa MD, Spatuzzi R. Personality (at Intrapsychic and Interpersonal Level) Associated With Quality of Life in Patients With Cancer (Lung and Colon). *Cancer Control.* 2019 Jan-Dec;26(1):1073274819880560.

https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1073274819880560?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed



Associação do tipo de cigarro com câncer de pulmão. Incidência e mortalidade: análise secundária do teste nacional de rastreamento do pulmão.

Com esse estudo os autores confirmam que fumar qualquer tipo de cigarro acarreta sérios riscos à saúde. Nesse contexto, os cigarros não filtrados são os mais perigosos, e os indivíduos que os fumam devem ser alvo de intervenções agressivas no tratamento do tabagismo. Com esse trabalho, se fortalece a evidência de que os cigarros filtrados e não filtrados aumentam o risco de desenvolvimento e morte por câncer de pulmão.

Tanner NT, Thomas NA, Ward R, Rojewski A, Gebregziabher M, Toll B, Silvestri GA. Association of Cigarette Type With Lung Cancer Incidence and Mortality: Secondary Analysis of the National Lung Screening Trial. *JAMA Intern Med.* 2019 Oct 21.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2753257?resultClick=3>



Um breve relatório sobre a sobrevivência após lobectomia robótica para pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial.

Estudo com mais de 1,1 mil pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de não pequenas células submetidos à lobectomia assistida por robótica revela que a técnica por robô, comparada à cirurgia aberta, mostra-se mais segura e viável, com sobrevida adequada a longo prazo e menos risco de progressão da doença.

Spaggiari L, Sedda G, Maisonneuve P, et al. A Brief Report on Survival After Robotic Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12):2176–2180

[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)30666-5/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)30666-5/pdf)



Combinação de EGFR-TKIs e quimioterapia em NSCLC avançado com mutação no EGFR: revisão da literatura e perspectivas futuras.

Essa revisão mostra que os inibidores da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKIs) melhoraram o resultado clínico em comparação com a quimioterapia em pacientes com câncer avançado de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) com mutação no EGFR. No entanto, a resistência adquirida se desenvolve dentro de 10 a 14 meses, e de 20% a 30% dos pacientes com mutação no EGFR não respondem ao EGFR-TKI. A fim de retardar ou superar a resistência adquirida aos EGFR-TKIs, as terapias combinadas de EGFR-TKIs com quimioterapia foram investigadas, com resultados conflitantes. Os primeiros estudos falharam em mostrar um benefício de sobrevivência devido à falta de seleção de pacientes, mas, mais recentemente, os estudos clínicos com pacientes com mutação no EGFR mostraram resultados promissores. Essa revisão tem o mérito de resumir estudos pré-clínicos e clínicos da combinação de EGFR-TKIs, incluindo o TKI de terceira geração osimertinibe, com quimioterapia em ambientes de primeira e segunda linha, usando estratégias de tratamento simultâneas ou intercaladas. Na nova era dos EGFR-TKIs de terceira geração, afirmam os autores, são necessários novos estudos dessa estratégia de combinação.

Rebuzzi SE, Alfieri R, La Monica S, Minari R, Petronini PG, Tiseo M. Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in advanced EGFR mutated NSCLC: Review of the literature and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Oct 31:102820.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842819301921?via%3Dihub>



Ressecção pulmonar assistida por robótica para câncer de pulmão localmente avançado.

Estudo de revisão que conclui que a abordagem robótica para câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado é segura e viável. No entanto, afirmam os autores, é necessária uma seleção adequada de pacientes para que haja sucesso. Quando a conversão (passar para cirurgia aberta) é necessária, ela deve ser considerada em uma fase inicial da operação.

Veronesi G, Novellis P, Voulaz E, Bruschini P. Robotic assisted lung resection for locally advanced lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* 2019 Nov 29.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2020.1697235>



Qualidade de vida com durvalumabe em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em estadio III.

O estudo PACIFIC estabeleceu um novo padrão de atendimento em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas em estadio III, encontrando um benefício significativo na sobrevida com durvalumabe adjuvante após quimiorradioterapia em comparação com placebo.

Anota A, Westeel V. *Quality of life with durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2019 Oct 7.*

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30643-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30643-6)



Alta prevalência de mutações de EGFR em adenocarcinomas pulmonares de pacientes brasileiros portadores da variante TP53 p.R337H.

Estudo brasileiro com pacientes com adenocarcinoma de pulmão para avaliação da frequência da variante p.R337H (que equivale a um caso entre 300 nascidos nas regiões Sul e Sudeste do Brasil) da mutação do gene TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), assim como a frequência de mutações ativadoras de EGFR. Os autores apontam que as mutações ativadoras no gene EGFR ocorrem em 15% a 20% dos casos de Li-Fraumeni e que essa informação é importante para orientar a terapia direcionada com base nos inibidores da tirosina quinase (TKIs) do EGFR. A conclusão é que a prevalência de variantes de TP53 no códon 337 (justamente a variante brasileira) é mais alta entre pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pulmão antes dos 50 anos. A principal contribuição é a evidência de que a investigação de mutações do gene TP53 deve ser oferecida a pacientes jovens brasileiros diagnosticados com adenocarcinoma de pulmão com EGFR mutado.

Barbosa MVR, Cordeiro de Lima VC, Formiga MN, Andrade de Paula CA, Torrezan GT, Carraro DM. *High Prevalence of EGFR Mutations in Lung Adenocarcinomas From Brazilian Patients Harboring the TP53 p.R337H Variant [published online ahead of print, 2019 Nov 28]. Clin Lung Cancer. 2019;S1525-7304(19)30329-8. doi:10.1016/j.clcc.2019.11.012*

[https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(19\)30329-8/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(19)30329-8/fulltext)





TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:
VIDEOAULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

www.simposiooc.com.br

Acesse também por meio
do QR Code ao lado:





SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP
CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474