



ESTUDO CLÍNICO DE FASE III BUSCA  
A MELHOR COMBINAÇÃO ENTRE  
QUIMIOTERAPIA E IMUNOTERAPIA

---

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

---

OMS DIVULGA A NOVA VERSÃO DA  
CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES MAMÁRIOS

# COMISSÃO CIENTÍFICA



**Bruno Ferrari**  
*Presidente do Conselho de Administração  
Oncocentro Belo Horizonte - MG*



**Bernardo Garicochea**  
*Oncologista Clínico e Hematologista  
Centro Paulista de Oncologia - SP*



**Carlos Gil**  
*Oncologista Clínico  
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ*



**Emilio Pereira**  
*Coordenador Nacional de Anatomia Patológica  
Grupo Oncoclínicas - SP*



**Leonard Medeiros da Silva**  
*Patologista  
Grupo Oncoclínicas - SP*



**Mariano Zalis**  
*Diretor de Genômica  
Grupo Oncoclínicas - SP*



**Tatiane Montella**  
*Oncologista Clínica  
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ*



**Tomás Reinert**  
*Oncologista Clínico  
Oncoclínica Porto Alegre - RS*

# COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**André Bacellar**  
Oncologista Clínico  
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA



**Emilio Pereira**  
Coordenador Nacional de Anatomia Patológica  
Grupo Oncoclínicas - SP



**Leonard Medeiros da Silva**  
Patologista  
Grupo Oncoclínicas - SP



**Mariane Fontes**  
Oncologista Clínica  
Grupo Oncoclínicas - RJ



**Mariano Zalis**  
Diretor de Genômica  
Grupo Oncoclínicas - SP



**Vinícius Lorandi**  
Oncologista Clínico  
Oncoclínicas Porto Alegre - RS

## ESTUDO CLÍNICO DE FASE III BUSCA A MELHOR COMBINAÇÃO ENTRE QUIMIOTERAPIA E IMUNOTERAPIA

*Estudo ENERGIZE busca avanços que permitam elevar as taxas de resposta patológica completa no câncer de bexiga musculoinvasivo, hoje de 30% a 35%.*

O câncer de bexiga é o sexto tipo mais comum de neoplasia, mais frequente em homens do que em mulheres e com alta letalidade. Para o triênio 2020-2022, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) estima o surgimento de mais de 10 mil casos por ano. Só em 2017, o país registrou mais de 4,3 mil óbitos por câncer de bexiga. Hoje, o tratamento padrão para a doença musculoinvasiva é composto por quimioterapia neoadjuvante com quimioterapia baseada em platina seguida de cistectomia radical (RC), com uma mediana de sobrevida de 6,4 anos. O problema desse esquema – que agora o estudo clínico de fase III ENERGIZE busca resolver – é que apenas de 30% a 35% dos pacientes alcançam resposta patológica completa (pCR).

“Os protocolos atuais baseiam-se no estudo pivotal SWOG 8710, que demonstrou o benefício da neoadjuvância com quimioterapia baseada em platina (esquema MVAC) em aumentar a sobrevida dos pacientes de maneira significativa em relação à cirurgia isolada, mas ainda buscamos terapias mais eficazes para a neoplasia”, comenta André Bacellar, médico oncologista da clínica NOB-Ondina, Grupo Oncoclínicas na Bahia, acrescentando que o ENERGIZE foi desenhado para trazer “valiosas informações sobre a eficácia e a segurança da combinação da quimioterapia com os agentes anti-PD-1 e anti-IDO1 na terapia neoadjuvante prévia à cistectomia radical em pacientes com câncer de bexiga musculoinvasivo (elegíveis à

cisplatina). O oncologista destaca outros avanços recentes no combate a neoplasias do aparelho geniturinário que justificam o aprofundamento proposto pelo ENERGIZE. “Terapias imunes como inibidores de checkpoint (anti-PD-1 e anti-PD-L1) foram aprovadas recentemente para o câncer urotelial metastático e revolucionaram seu tratamento, alcançando respostas duradouras em 15% a 20% dos pacientes que falharam com o uso de cisplatina. Estudos de fase II reportaram resultados promissores de pCR com imunoterapia como agentes isolados na neoadjuvância (42% e 29%, para pembrolizumabe e atezolizumabe, respectivamente), especialmente para os alvos expressores por imuno-histoquímica de PD-L1”, comenta Bacellar. A expressão de PD-L1 no tecido tumoral no câncer musculoinvasivo aumenta após a exposição à quimioterapia neoadjuvante.

Mariane Fontes, médica oncologista da clínica do Grupo Oncoclínicas no Rio de Janeiro, é outra entusiasta das possibilidades de avanço no esquema de tratamento para o câncer de bexiga musculoinvasivo. “Desde 2003, quando foi publicado o SWOG 8710, quimioterapia baseada em platina neoadjuvante seguida de cistectomia é o tratamento padrão-ouro para a doença, mas a necessidade de melhorar a resposta patológica completa, que atinge no máximo 35% dos

pacientes, permanece”, comenta. “Dados iniciais mostram que possivelmente a combinação de quimioterapia com os inibidores de checkpoint pode aumentar a sobrevida livre de progressão na doença metastática, e outros sugerem que pode haver o aumento de expressão de IDO1 após esse tratamento. Além disso, dados pré-clínicos sugerem que os inibidores de IDO1 tendem a aumentar a atividade da quimioterapia, logo há um racional para avaliar essa combinação.”

O estudo ENERGIZE espera randomizar 954 pacientes em três braços. No braço controle (A), o esquema é quimioterapia – gemcitabina e cisplatina; no braço B os pacientes serão tratados com quimioterapia mais nivolumabe e placebo oral; no braço C, os pacientes receberão adicionalmente o linrodostato, inibidor de IDO1. O ENERGIZE terá uma fase inicial antes da randomização para avaliação da segurança do braço C em 18 pacientes.

“A forma como o estudo foi desenhado nos permite entender qual é a melhor combinação a ser oferecida no cenário pré-operatório: a quimioterapia isolada, a combinada com imunoterapia ou a combinada com imunoterapia e um inibidor de IDO1”, destaca a oncologista Mariane. “Atualmente não se preconiza nenhum tratamento adjuvante após a cistectomia radical,

mas é uma estratégia que pode beneficiar pacientes específicos e que também está sendo investigada no estudo.” Na seleção dos pacientes para participar do ENERGIZE estão excluídos candidatos com malignidade prévia nos três anos anteriores, exceto aqueles com câncer curável localizado, como câncer de pele de células escamosas basais ou escamosas, e câncer de próstata com antígeno prostático indetectável específico, por exemplo. “Outros objetivos exploratórios interessantes do estudo são os questionários específicos de qualidade de vida ao longo do tratamento e a coleta de tecido tumoral para análise molecular de biomarcadores do tumor das ressecções transuretrais diagnósticas e da peça da cistectomia, o que pode contribuir para elucidar mecanismos de resistência e em avanços na medicina de precisão da doença musculoinvasiva”, conclui Bacellar.

## REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Sonpavde, Guru et al. ENERGIZE: A Phase III study of neoadjuvant chemotherapy alone or with nivolumab with/without linrodostat mesylate for muscle-invasive bladder cancer . FUTURE ONCOLOGY VOL. 16, NO. 2 CLINICAL TRIAL PROTOCOL. Published Online: 11 Dec 2019.

<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ffon-2019-0611>



## EXPEDIENTE

### PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

## 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 de câncer, 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 DESTE ARTIGO

### 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

## OMS DIVULGA A NOVA VERSÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES MAMÁRIOS

*Comentários do The 2019 WHO Classification of Tumours of the Breast, livro recém-publicado que conta com a participação de médicos brasileiros em sua elaboração. Trata-se de uma ferramenta essencial para padronizar o diagnóstico de câncer em todo o mundo.*

A Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (The International Agency for Research on Cancer-IARC) é a divisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) dedicada à oncologia. A IARC é responsável pela elaboração da classificação dos tumores humanos, descrita na série de livros da OMS denominada *Blue Books* (Livros Azuis, em tradução livre). Essa publicação é um importante recurso disponibilizado para pesquisadores, cirurgiões, clínicos e demais profissionais da saúde envolvidos com a oncologia. A IARC está comprometida em permitir o acesso a esse conteúdo de forma universal.

Segundo o coordenador nacional da anatomia patológica do Grupo Oncoclínicas, Emilio Pereira, a Classificação dos Tumores da

OMS oferece informações fundamentais e necessárias para a estruturação e a padronização dos laudos de anatomia patológica. “As decisões do tratamento mais significativas são baseadas no laudo anatomopatológico, que determina o diagnóstico definitivo, inclui as informações necessárias para o estadiamento, avalia a adequação da excisão cirúrgica, indica o tratamento mais adequado (quimioterapia e/ou radioterapia) e identifica fatores prognósticos importantes”, diz.

É particularmente importante que os diferentes tipos de câncer continuem sendo classificados e diagnosticados de acordo com um padrão aceito internacionalmente, para que os pacientes possam se beneficiar dos

estudos clínicos multicêntricos, assim como dos resultados dos estudos locais conduzidos em diferentes continentes. A classificação da OMS também serve como um meio que torna possível que a pesquisa em oncologia seja traduzida para a prática clínica. Na opinião de Pereira, a classificação de tumores da OMS é uma ferramenta essencial para padronizar a prática diagnóstica em todo o mundo. Os critérios e padrões de diagnóstico que compõem a classificação são sustentados por evidências avaliadas e debatidas por especialistas da área de forma multidisciplinar.

Cerca de 200 autores e editores participaram de forma voluntária da produção de cada um dos livros da OMS, o que representa uma força-tarefa digna de reconhecimento. Os membros são indicados por sociedades de especialidades, participação em redes de colaboração científica e/ou selecionados a partir de uma análise bibliométrica. Um dos autores convidados foi o brasileiro Leonard Medeiros da Silva, patologista do laboratório de anatomia patológica do Grupo Oncoclínicas em São Paulo. “Particpei da redação de quatro capítulos sobre lesões benignas da mama: adenoma tubular, adenoma ductal, adenoma lactacional e adenoma/adenose apócrina. Trata-se de neoplasias/lesões benignas importantes na prática clínica, pois podem se comportar

como mimetizadores de malignidade no momento de interpretação da biópsia ou dos exames de imagem da mama”, conta.

O processo do diagnóstico tem sido cada vez mais multidisciplinar, de forma que diversos radiologistas e especialistas clínicos foram também incluídos na equipe para atender às demandas específicas dessa publicação.

Cada tipo tumoral foi descrito com base em sua localização, características clínicas, epidemiologia, etiologia, patogênese, histopatologia, patologia molecular, estadiamento e prognóstico.

O questionamento sobre se um determinado tipo de tumor representa uma entidade distinta ao invés de um subtipo continua a intrigar os patologistas e é o tema de muitas publicações na literatura científica. Os organizadores da Classificação explicaram em um posicionamento público que continuam lidando com essa questão individualmente, caso a caso, mas acreditam que existem regras inerentes que possam ser aplicadas. Por exemplo, os tumores cujos múltiplos padrões histológicos contêm mutações compartilhadas são claramente do mesmo tipo, apesar das diferenças em sua aparência. Do mesmo modo, a heterogeneidade genética presente no mesmo tipo de tumor pode ter implicações no tratamento.

Em relação às alterações mais impactantes da nova versão da classificação, Silva descreve a introdução de novos subtipos histológicos e a adequação da nomenclatura de alguns carcinomas de mama, como: cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma lobular invasivo com produção de mucina extracelular e carcinoma de células altas com polaridade reversa, este último exibindo mutações frequentes nos genes IDH2 e PIK3CA. “Todos os capítulos foram contemplados com tópicos sobre achados moleculares pertinentes a cada subtipo de neoplasia”, explica. “Em virtude dos desafios de reprodutibilidade diagnóstica dos carcinomas de mama medular/com aspectos medulares e ricos em infiltrado linfocitário, esses carcinomas foram agrupados como pertencendo ao subtipo histológico denominado na nova edição da classificação como carcinoma invasivo da mama do tipo não especial com padrão medular ou aspecto basal símile”, complementa Silva.

O patologista comenta que, juntamente com as diretrizes já estabelecidas na edição prévia, essas modificações visam a padronização e a reprodutibilidade do diagnóstico, beneficiando o manejo clínico e cirúrgico do paciente pelo profissional de saúde que utiliza essa ferramenta na sua rotina diária.

Pereira cita que outra mudança importante na nova edição é a conversão da contagem mitótica do denominador tradicional de dez campos de grande aumento do microscópio para uma área definida expressa em mm<sup>2</sup>: “Essa alteração serve para padronizar a área real sobre a qual as mitoses são quantificadas, porque diferentes microscópios têm campos de grande aumento de diferentes tamanhos. Essa alteração também será útil para os patologistas que fazem laudos usando sistemas digitais”.

Outra alteração significativa ocorreu na classificação dos tumores fibroepiteliais: a remoção do lipossarcoma bem diferenciado como critério histológico de malignidade nos tumores filoides da mama, na ausência de alterações microscópicas adicionais de suporte. “Surgiram evidências de que essas populações anormais de células adipocíticas que podem estar presentes nos tumores filoides não abrigam as aberrações do MDM2 que caracterizam lipossarcomas bem diferenciados em outros sítios”, pontua Pereira. “A opinião consensual atual é de que esse elemento heterólogo não possui potencial metastático, sendo acordado que sua presença por si só não garante um comportamento maligno nos tumores filoides, a menos que existam alterações histológicas de malignidade”, acrescenta ele.

Uma pequena mudança na terminologia da quinta edição é que o termo “variante” em referência a um tipo específico de tumor foi totalmente substituído por “subtipo”, em um esforço para diferenciar mais claramente esse significado de “variante” em referência a uma alteração genética. Além disso, Pereira lembra que nessa nova edição é reconhecida a importância da patologia molecular no auxílio ao diagnóstico, com uma subseção específica para cada tipo de tumor.

Deve-se ressaltar que a classificação dos tumores é um processo dinâmico, integrando várias fontes de informação que surgiram desde a atualização anterior da OMS. “A patologia digital, que está se tornando amplamente disponível, pode permitir a aplicação de inteligência artificial e aprendizado de computador para refinar as classificações de mama e outros tumores, que por fim poderão facilitar a escolha da terapia apropriada e determinar o prognóstico de forma mais precisa”, encerra Pereira.

## REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Puay Hoon, Tan Ian, Ellis Kimberly, Allison, Edi Brogi, Stephen B Fox Sunil Lakhani, Alexander J. Lazar Elizabeth A Morris, Aysegul Sahin, Roberto Salgado, Anna Sapino, Hironobu Sasano, Stuart Schnitt Christos Sotiriou, Paul van Diest, Valerie A White, Dilani Lokuhetty, Ian A Cree (The WHO Classification of Tumours Editorial Board). Breast Tumours - WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2. 2019.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/his.14091>



## EXPEDIENTE

### PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

## ESTUDOS EM DESTAQUE - ESPECIAL MEDICINA DE PRECISÃO

**Veja abaixo o resumo das pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento nos temas:**

### **Patologia e genética** - Planejamento após teste genético do câncer no pré-diagnóstico: uma alternativa ao rastreamento populacional.

A realização do teste genético durante o período de diagnóstico do câncer é uma alternativa eficaz na identificação da população com suscetibilidade ao câncer. Essa é a conclusão de estudo que usou o modelo de regressão linear múltipla para identificar 3,9 milhões de indivíduos nos Estados Unidos com ao menos uma variante patogênica em um dos 18 genes de suscetibilidade ao câncer. A suscetibilidade encontrada na amostra foi de 7% de variantes patogênicas.

Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, Walsh MF, Diaz-Zabala H, Levin JD, Steinsnyder Z, Ravichandran V, Sharaf RN, Frey MK, Lipkin SM, Robson ME, Hamilton JG, Vijai J, Mukherjee S. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 10;JCO1902010.

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.19.02010>



### **Câncer de bexiga** - Papéis emergentes das células-tronco do câncer na progressão do câncer de bexiga, tumorigênese e resistência à quimioterapia: um potencial alvo terapêutico para o câncer de bexiga.

O câncer de bexiga (BC) é uma doença complexa, altamente heterogênea, de células-tronco e associada a altas taxas de morbimortalidade caso não seja tratado. **Diagnóstico precoce, terapia personalizada e acompanhamento regular são as chaves para um resultado bem-sucedido.** Partindo dessas premissas, os autores, por meio dessa revisão, discutem os vários tipos de heterogeneidade das células-tronco cancerígenas (CSC) da bexiga, assim como as importantes vias regulatórias, papéis na progressão e na tumorigênese do tumor e os modelos de cultura experimental. Por fim, descrevem as terapias atuais baseadas em células-tronco para câncer de bexiga. A conclusão é que **novas terapias direcionadas às CSC ainda são necessárias para melhorar a eficácia terapêutica em câncer de bexiga.** Os organóides de BC derivados do paciente podem representar um determinante sistema para estudar a evolução do tumor e a resposta ao tratamento no contexto da medicina de precisão contra o câncer.

Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, Walsh MF, Diaz-Zabala H, Levin JD, Steinsnyder Z, Ravichandran V, Sharaf RN, Frey MK, Lipkin SM, Robson ME, Hamilton JG, Vijai J, Mukherjee S. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 10;JCO1902010.

<https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/235>



### **Câncer de próstata metastático** - Olaparibe em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração com aberrações de genes de reparo do DNA (TOPARP-B): um estudo de fase 2 multicêntrico, aberto e randomizado.

A principal contribuição desse estudo foi mostrar que o **olaparibe tem atividade antitumoral contra o câncer de próstata metastático resistente à castração com aberrações no DDR, dado que apoia a implementação, na prática clínica, da estratificação genômica.** Para chegar a esse resultado foram analisados 711 pacientes entre 2015 e 2018. Desse total, 161 apresentavam aberrações do gene DDR, sendo que 98 deles foram tratados aleatoriamente. O acompanhamento médio foi de 24,8 meses. A resposta composta confirmada foi alcançada em 25 pacientes (54,3%; IC95% 39,0-069,1) de 46 pacientes avaliáveis na coorte de 400 mg e em 18 (39 · 1%; 25 · 1-54 · 6) dos 46 pacientes avaliáveis na coorte de 300 mg. A resposta radiológica foi alcançada em oito (24,2%; 11,11-42,3) dos 33 pacientes avaliados nos 400 mg coorte e em seis (16,2%; 6,2-232,0) de 37 na coorte de 300 mg. A resposta do PSA50 foi alcançada em 17 (37,0%; 23 · 2-52 · 5) de 46 e em 13 (30,2%; 17 · 2-46 · 1) de 43; a conversão da contagem de células tumorais circulantes foi alcançada em 15 (53,6%; 33,9-72,5) de 28 e em 13 (48,1%; 28,7-68,1) de 27. O evento adverso de grau 3-4 mais comum em ambas as coortes foi **anemia (15 [31%] de 49 pacientes na coorte de 300 mg e 18 [37%] de 49 na coorte de 400 mg).**

Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162-174.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941219/pdf/main.pdf>



### **Câncer de mama - Mapeamento fino de 150 regiões de risco de câncer de mama identifica 191 prováveis genes-alvo.**

Embora sejam conhecidas as variantes de risco de câncer de mama em mais de 150 regiões genômicas, os mecanismos subjacentes ao risco permanecem amplamente desconhecidos, afirmam os autores. **O trabalho mostrou que as variantes potencialmente causais foram significativamente super-representadas nas regiões reguladoras de genes ativos e nos locais de ligação ao fator de transcrição.** Os autores observaram também que marcadores conhecidos do câncer, fatores de transcrição e genes nas vias de ontologia do gene do ponto de verificação do desenvolvimento, apoptose, sistema imunológico e integridade do DNA estavam super-representados entre os genes-alvo de maior confiança.

Fachal L, Aschard H, Beesley J, et al. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat Genet.* 2020;52(1):56–73.

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0537-1>



### **Câncer de mama e ovário - Impacto dos dados dos ensaios funcionais proativos de alto rendimento na interpretação da variante BRCA1 em 3.684 pacientes com câncer de mama ou de ovário.**

Os autores analisaram retrospectivamente todos os relatórios de testes genéticos de linha germinativa de BRCA1 e BRCA2 de pacientes com câncer de mama ou ovário examinados no Asan Medical Center (Seul, Coreia) entre setembro de 2011 e dezembro de 2018. **Entre 3.684 pacientes com relatórios de testes genéticos da linha germinativa BRCA1 e BRCA2 disponíveis, 429 variantes únicas (181 da BRCA1) foram identificadas. Os autores concluíram que os dados de estudos funcionais de alto rendimento são úteis para a reclassificação de variantes observadas clinicamente, sendo que a integração de evidências adicionais, incluindo resultados de ensaios funcionais, pode ajudar a reduzir o número de variantes incertas.**

Kim HK, Lee EJ, Lee YJ, et al. Impact of proactive high-throughput functional assay data on BRCA1 variant interpretation in 3684 patients with breast or ovarian cancer [published online ahead of print, 2020 Jan 6]. *J Hum Genet.* 2020;10.1038/s10038-019-0713-2.

<https://doi.org/10.1038/s10038-019-0713-2>



### **Câncer de pulmão de não pequenas células - Mutações na via antioxidante KEAP1/NRF2 definem um subconjunto agressivo de NSCLC resistente a tratamentos convencionais.**

Trabalho de revisão que analisa principalmente os resultados do estudo de Goeman et al, que mostra que a presença de alterações genômicas na via KEAP1/NRF2 contribui para o entendimento da via de sinalização da resposta ao estresse, evidenciando que a presença de alterações genômicas nessa via está associada a mau prognóstico e resistência a tratamentos antitumorais convencionais no câncer de pulmão de não pequenas células. Os autores acreditam que a incorporação do sequenciamento de próxima geração na clínica aumentará o número de pacientes identificados como portadores de um tumor hiperativo de NRF2, o que, por sua vez, levará à investigação de novas estratégias terapêuticas.

Nadal E, Palmero R, Muñoz-Pinedo C. Mutations in the Antioxidant KEAP1/NRF2 Pathway Define an Aggressive Subset of NSCLC Resistant to Conventional Treatments. *J Thorac Oncol.* 2019 Nov;14(11):1881-1883.

[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)30672-0/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)30672-0/pdf)



**Câncer de pele** - Pembrolizumabe em pacientes pediátricos com melanoma avançado, tumor sólido ou linfoma PD-L1 positivo, avançado, recidivado ou refratário (KEYNOTE-051): análise interina de um estudo de fase 1-2 open-label, de braço único.

Os autores observaram que o pembrolizumabe foi bem tolerado e mostrou atividade antitumoral encorajadora em pacientes pediátricos com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário, consistente com a experiência em pacientes adultos. O pembrolizumabe apresentou baixa atividade antitumoral na maioria dos tipos de tumores pediátricos, e as respostas foram observadas em apenas alguns tipos raros de tumores positivos para PD-L1, sugerindo que a expressão de PD-L1 por si só não é suficiente como biomarcador para a seleção de pacientes pediátricos. Eles provavelmente responderão aos inibidores do ponto de verificação PD-1. Os resultados finais do KEYNOTE-051, esperados para setembro de 2022, com possibilidade de extensão, reportarão ainda mais a atividade do pembrolizumabe no linfoma de Hodgkin, nos tumores microssatélites com alta instabilidade e no melanoma.

Geoerger, B., Kang, H. J., Yalon-Oren, M., Marshall, L. V., Vezina, C., Pappo, A., Pinto, N. (2019). Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*. Online First- 2019, Dec 04.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30671-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30671-0/fulltext)



**Câncer de esôfago** - Nivolumabe versus quimioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico avançado refratário ou intolerante à quimioterapia anterior (ATTRACTION -3): um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, open-label.

Estudo multicêntrico de fase III, randomizado, comparou o inibidor PD-1 nivolumabe versus quimioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico avançado previamente tratado. Com follow-up mínimo de acompanhamento de 17,6 meses, a sobrevida global foi significativamente melhor no grupo nivolumabe em comparação ao grupo quimioterápico. **Concluiu-se, portanto, que o nivolumabe foi associado a uma melhora significativa na sobrevida global e a um perfil de segurança e pode representar uma nova opção padrão de tratamento de segunda linha para os pacientes.**

Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1506–517

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30646-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30646-1/fulltext)



**Câncer de próstata resistente à castração** - A resistência à inibição de MET/VEGFR2 pelo cabozantinibe é mediada pela indução dependente de YAP/TBX5 de FGFR1 no câncer de próstata resistente à castração.

A contribuição desse estudo clínico foi revelar que a base molecular da resistência à inibição da via MET no câncer de próstata é a ativação do FGFR1 por meio de um mecanismo dependente de YAP/TBX5. **O YAP e seu alvo referencial TBX compõe uma importante via de resistência adquirida aos inibidores de MET.** A identificação desse mecanismo de resistência adquirida orientará o desenvolvimento de futuros ensaios clínicos com inibidores da MET.

Koinis F, Corn P, Parikh N, et al. Resistance to MET/VEGFR2 Inhibition by Cabozantinib Is Mediated by YAP/TBX5-Dependent Induction of FGFR1 in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):E244.

<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/1/244>



**Câncer de mama** - Câncer de mama contralateral e recorrência de tumor de mama ipsilateral (na mesma mama) em portadoras e não portadoras de mutação em BRCA1/2 com alto risco de câncer de mama hereditário.

Nessa coorte com 540 pacientes – das quais 45 são portadoras de mutação em BRCA1, 50 são portadoras de BRCA2 e 445 são não portadoras –, observou-se que o risco acumulado em dez anos para câncer de mama foi de 23,8% para mulheres transportadoras de BRCA1; 19,1% para transportadoras de BRCA2; e 9,8% para as não transportadoras. Entre as 277 pacientes

submetidas à cirurgia de conservação da mama, 29 (10,5%) desenvolveram recorrência na mesma mama, ipsilateral (IBTR), sendo 9,1% para portadoras de BRCA1; 16,7% para portadoras de BRCA2; e 10,2% para não portadoras. Por meio desses dados, **os autores concluem que enquanto as portadoras da mutação BRCA1/2 tiveram um risco maior de desenvolver câncer de mama em comparação com as não portadoras com alto risco de HBOC, o risco de IBTR foi similarmemente alto em pacientes com câncer de mama, independentemente da mutação em BRCA.**

Yoon KH, Chae S, Kang E, et al. *Contralateral Breast Cancer and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in BRCA1/2 Carriers and Non-Carriers at High-Risk of Hereditary Breast Cancer. J Breast Cancer. 2019;22(4):587–598. Published 2019 Sep 30.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933036/>



### **Câncer de pulmão** - Identificação de fatores de risco e probabilidade de benefício da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial.

Os autores desse trabalho mostram que, independentemente de o modelo recomendar apenas quimioterapia ou cirurgia, os pacientes que seguiram a recomendação prevista de tratamento tiveram tempos de sobrevida significativamente mais longos do que os pacientes que não o fizeram. A abordagem proposta fornece a probabilidade de benefício para cada tratamento com base em um pequeno número de biomarcadores genômicos.

Yoon KH, Chae S, Kang E, et al. *Contralateral Breast Cancer and Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in BRCA1/2 Carriers and Non-Carriers at High-Risk of Hereditary Breast Cancer. J Breast Cancer. 2019;22(4):587–598. Published 2019 Sep 30.*

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10543406.2019.1684310?journalCode=lbps20>



### **Câncer de pele** - O direcionamento do viés de MCL1 do melanoma libera o potencial apoptótico dos inibidores da via BRAF e ERK1/2.

Os inibidores de BRAF e MEK1/2 são eficazes no melanoma, mas, comumente, os pacientes desenvolvem resistência. Os autores evidenciam que o AZD5991 atrasa a resistência adquirida a BRAFi/MEKi, aprimorando assim a eficácia de um inibidor de ERK1/2 em um modelo de resistência adquirida a BRAFi + MEKi. Assim, demonstram os pesquisadores, a combinação de inibidores da via ERK1/2 com antagonistas da MCL1 no melanoma tem o potencial de melhorar o índice terapêutico e os resultados dos pacientes, freando a resistência.

Sale MJ, Minihane E, Monks NR, Gilley R, Richards FM, Schifferli KP, Andersen CL, Davies EJ, Vicente MA, Ozono E, Markovets A, Dry JR, Drew L, Flemington V, Proia T, Jodrell DI, Smith PD, Cook SJ. *Targeting melanoma's MCL1 bias unleashes the apoptotic potential of BRAF and ERK1/2 pathway inhibitors. Nat Commun. 2019, Nov 14;10(1):5167.*

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12409-w>



### **Câncer colorretal** - Os rearranjos de genes NTRK são altamente enriquecidos em carcinomas colorretais do tipo selvagem BRAF, deficientes em MLH1/ PMS2 – um estudo de 4.569 casos.

Estudo que investiga os rearranjos dos genes NTRK e sua importância como preditores de resposta à terapia direcionada em carcinomas colorretais (CCRs). Como parte da triagem universal da síndrome de Lynch, muitas instituições testam rotineiramente todos os CRCs para MMRd e, em seguida, passam a refletir o teste de mutação BRAFV600E nos cânceres colorretais negativos para MLH1/PMS2. **Os autores concluíram que a realização de pan-Trk IHC no subgrupo pré-selecionado de CRCs triplos negativos para MLH1/ PMS2/BRAFV600E (apenas 3,3% de todos os pacientes com CRC) é uma abordagem eficaz em termos de recursos para identificar a esmagadora maioria dos pacientes com CRC com fusões de genes NTRK.**

Chou A, Fraser T, Ahadi M, Fuchs T, Sioson L, Clarkson A, Sheen A, Singh N, Corless CL, Gill AJ. *NTRK gene rearrangements are highly enriched in MLH1/PMS2 deficient, BRAF wild-type colorectal carcinomas—a study of 4569 cases. Mod Pathol. 2019 Dec 2.*

<https://www.nature.com/articles/s41379-019-0417-3>







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

[www.simposiooc.com.br](http://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