



**UM NOVO PARADIGMA  
PARA OS TESTES DE  
LINHA GERMINATIVA  
NO ADENOCARCINOMA  
DUCTAL PANCREÁTICO**

## COMISSÃO CIENTÍFICA



**Roberto Gil**  
*Oncologista Clínico*  
*Centro de Tratamento Oncológico - RJ*



**Gabriel Prolla**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncoclínica Porto Alegre - RS*



**Alexandre Palladino**  
*Oncologista Clínico*  
*Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ*



**Alexandre Jácome**  
*Oncologista Clínico*  
*Oncobio - MG*

## COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**Aline Chaves**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncocentro Belo Horizonte - MG*



**Bernardo Garicochea**  
*Coordenador do Grupo de Aconselhamento Genético*  
*Grupo Oncoclínicas - SP*

## UM NOVO PARADIGMA PARA OS TESTES DE LINHA GERMINATIVA NO ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO

*Pesquisadores discutem as implicações imediatas dos testes genéticos para a prática clínica dos tumores de pâncreas.*

O adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) é uma neoplasia de elevada incidência que consiste em um desafio para a saúde pública. Essa doença já foi bem caracterizada genomicamente, com achados de acionabilidade terapêutica que representam implicações substanciais para a prática clínica baseada em evidências recentes de alto nível.

A quantidade de pacientes com mutações germinativas em PDAC é bastante alta. O coordenador do Grupo de Aconselhamento Genético do Grupo Oncoclínicas, Bernardo Garicochea, comenta que estudos iniciais em populações não selecionadas para qualquer fator de risco hereditário (história familiar, idade, presença de outros tumores no mesmo indivíduo) sugeriam que cerca de 3,8% de todos

os casos tinham uma alteração germinativa. “Trabalhos mais recentes encontraram números maiores, chegando a 19% no estudo IMPAKT. Dados atuais focados em genes clinicamente relevantes sugerem que cerca de 10% dos pacientes aleatoriamente estudados para carcinoma ductal seriam portadores de mutação”, diz. Os genes mais comumente afetados são BRCA1, BRCA2, PALB2 e ATM. Os genes da síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, PMS2 e MSH6) e o gene associado a síndrome de melanoma e câncer de pâncreas hereditário (CDKN2A) são observados entre 1% e 3% dos pacientes. Coletivamente, esses genes e outros, bem menos frequentes em carcinoma de pâncreas, são denominados DDR (*DNA damage repair*) pela sua função comum de reparo de DNA.

A presente revisão publicada por Raione e cols. indica que o achado de mutações nesses genes tem relevância clínica tanto no impacto da prevenção de portadores assintomáticos na família como na escolha terapêutica de pacientes afetados pela doença. Por essa razão, o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recentemente recomendou a testagem germinativa de todos os pacientes com carcinoma ductal de pâncreas. Essa recomendação foi um grande avanço no campo da medicina de precisão.

Aline Chaves, oncologista clínica da Oncocentro e Oncobio, clínica do Grupo Oncoclínicas de Belo Horizonte (MG), explica que para o cenário brasileiro isso será um desafio para todos: “Pelo fato de a maioria dos pacientes não apresentar fatores de risco definido e de não haver outros casos na família, a recomendação se estendeu a todos os pacientes”. Porém, no Brasil, complementa ela, “ainda é preciso avaliar e tentar viabilizar os custos para começar o rastreamento de todos os casos, já que a presença da mutação impactará não somente no aconselhamento familiar, mas também na decisão terapêutica dos casos mutados”.

Garicochea lembra que é possível que pacientes com síndromes hereditárias tenham prognóstico

melhor que os casos esporádicos. Yurgelun et al. demonstraram que o grupo hereditário tinha sobrevida de 34,4 meses, versus 19,1 meses no grupo esporádico.

Outro fator importante na detecção desses pacientes é que genes associados a síndromes hereditárias aumentam significativamente o risco para outros tipos de câncer. Essa informação é crucial para familiares portadores da mutação, como também para pacientes que foram tratados de forma bem-sucedida para lesões iniciais e têm uma expectativa de vida normal. Segundo Aline, a presença da mutação dos genes BRCA 1 e 2 define também um maior risco de desenvolver câncer de mama, ovário, próstata e pâncreas. “Nesse sentido, um histórico familiar com mais de um desses subtipos de câncer indica a necessidade de um rastreamento mais precoce e intensivo, visando a diagnósticos dessas neoplasias em estádios iniciais ou a realização de cirurgias redutoras de risco (por exemplo, mastectomia e ooforectomia).” No caso do câncer de pâncreas, a mutação mais comumente encontrada foi o BRCA2.

Pacientes com mutações especialmente nos genes BRCA1, BRCA2 (e provavelmente PALB2) têm resposta melhor ao uso de derivados de platina. Garicochea menciona que, no estudo

de Golan et al., foi demonstrado um aumento significativo na sobrevida (de 22 meses versus 9 meses) de pacientes com mutação nesses genes em relação a casos esporádicos.

Portadores de mutação em BRCA1, BRCA2 (e possivelmente outros genes ativadores da via de reparo comandada por ambos, como PALB2, BRIP1 e ATM) são respondedores a inibidores da enzima PARP. “Após demonstração de eficácia em várias linhas de tratamento, o estudo de fase III POLO avaliou o uso de inibidor da PARP como manutenção em indivíduos com mutação em BRCA1 e 2 e doença metastática que se encontravam estáveis após quatro ciclos de tratamento com platina”, descreve o coordenador do Grupo de Aconselhamento Genético. O aumento do tempo de progressão no grupo tratado e no grupo placebo foi de 7,4 e 3,4 meses, respectivamente. “É possível que portadores de outras mutações na mesma via sejam também beneficiados”, diz.

Aline acredita que o tratamento já foi modificado após a publicação dos dados do POLO, que demonstrou pela primeira vez vantagem em adicionar terapia de manutenção com o olaparibe após o término da quimioterapia à base de platina. “O olaparibe é uma droga oral, já aprovada para uso no Brasil em pacientes

portadores de mutação de BRCA 1 e 2 para câncer de mama e ovário, mas ainda em processo de análise no cenário nacional para câncer de pâncreas”, lembra ela.

Cerca de 3% dos casos de carcinoma de pâncreas apresentam mutações germinativas em genes associados à síndrome de Lynch. Esses tumores são geralmente instáveis geneticamente, medidos pelo grau de instabilidade de microssatélites que apresentam. Projetando o benefício observado nesses pacientes com outros tumores e com a mesma síndrome, Garicochea menciona o grupo do Memorial Sloan Kettering Cancer Center que tratou sete pacientes com terapia com inibidores de checkpoint e obteve benefício em quatro deles, sugerindo uma alternativa promissora de tratamento individualizado.

Dessa forma, com o avanço na tecnologia dos painéis genéticos, pelo menos 10% dos pacientes com câncer de pâncreas podem ter terapias individualizadas baseadas nas mutações encontradas. “Certamente teremos impacto no tempo livre de doença e na sobrevida geral nesse grupo de pessoas”, sinaliza o médico.

Como a informação afeta diretamente os familiares, a atuação de aconselhamento

genético é importante, de forma a esclarecer qual o significado do exame que está sendo realizado e quais as consequências para o restante da família. Garicochea conta que em alguns centros do Grupo Oncoclínicas tem sido possível fornecer aconselhamento genético para a grande maioria de pacientes com câncer de pâncreas e realizar a testagem genética com painel apropriado para eles. “Apenas neste ano, no Rio de Janeiro, já tivemos cerca de 40 pacientes avaliados com aconselhamento genético e testados para mutações. Acreditamos que esse fluxo que parte do oncologista e envolve o geneticista, com detalhamento cada vez maior nos testes germinativos, é um processo irreversível nos capítulos futuros da medicina de precisão, não apenas no carcinoma de pâncreas mas em diversos outros tipos de câncer”, conclui.

Na opinião de Aline, propostas como a revisada por Rainone e cols. são um avanço para uma neoplasia ainda carente de opções terapêuticas eficazes e alvo-dirigidas no conceito atual da oncologia de precisão.

## REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Rainone, Michael et al. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice A Review. Rainone M. et al. JAMA Oncol. 2020 Feb 13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5963. [Epub ahead of print].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053139>



## EXPEDIENTE

### PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

## ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER GASTROINTESTINAL

**Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:**

### **Prevenção** - Revisão sistemática: microbiota gástrica na saúde e na doença.

Nessa pesquisa sistemática, realizada entre 1966 e 2019, foram analisados ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos observacionais que avaliaram a microbiota derivada de sequenciamento de última geração em amostras de tecidos aspirados gástricos ou fezes (resultados cirúrgicos bariátricos). **Ao todo, foram 65 artigos elegíveis. Os autores observaram que a carcinogênese gástrica induz uma microbiota progressivamente alterada com um enriquecimento dos táxons orais e intestinais, bem como alterações significativas na expressão da mucina gástrica do hospedeiro. O uso de inibidores da bomba de prótons aumenta a riqueza da microbiota gástrica.** A cirurgia bariátrica está associada a um aumento de espécies proteobacterianas potencialmente patogênicas em amostras de fezes de pacientes. Concluiu-se que, embora o *H. pylori* continue sendo o fator de risco mais importante para a doença gástrica, sua capacidade de moldar a microbiota gástrica coletiva ainda precisa ser elucidada.

Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;10.1111/apt.15650.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.15650>



### **Cirurgia** - Comparação de resultados entre cirurgia laparoscópica robótica integrada e convencional para gastrectomia distal: uma análise de correspondência de propensão.

Esse estudo teve como objetivo comparar os resultados cirúrgicos da gastrectomia distal laparoscópica convencional (CLDG) e da gastrectomia distal robótica integrada (IRDG), que usaram simultaneamente a plataforma Single-Site e a técnica de cirurgia guiada por imagem por fluorescência. Foram analisados dados retrospectivos de 56 pacientes submetidos a IRDG e de 152 pacientes submetidos a CLDG. Foram selecionados 51 pacientes para cada grupo. **A taxa de sucesso cirúrgico foi maior no grupo IRDG em comparação ao grupo CLDG (98,0 vs. 82,4%; P = 0,008). Em conclusão, esse estudo constatou que o IRDG oferece como benefícios de maior número de linfonodos recuperados, menos perda de sangue e menor taxa de readmissão em comparação com o CLDG em pacientes com câncer gástrico precoce.**

Roh CK, Choi S, Seo WJ, et al. Comparison of surgical outcomes between integrated robotic and conventional laparoscopic surgery for distal gastrectomy: a propensity score matching analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):485.

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-57413-z>



### **Cuidados paliativos** - Impacto da discussão de tumor board multidisciplinar nos cuidados paliativos de pacientes com câncer de junção esofágica ou gastroesofágica: um estudo populacional.

Esse estudo mostra que a discussão em *tumor board* multidisciplinar (MDT) de pacientes com câncer de esôfago ou da junção gastroesofágica resultou em mais pacientes tratados com radioterapia e quimioterapia paliativa inicial em comparação com pacientes não discutidos pela MDT. Além disso, afirmam os autores, a discussão da MDT pode ter um efeito positivo na sobrevida, sendo importante em todas as etapas do tratamento. No total foram 389 (41%) de 948 pacientes com câncer de esôfago ou GEJ discutidos pela MDT antes do tratamento paliativo inicial. A discussão em MDT foi associada a **mais pacientes tratados com radioterapia com feixe externo com intenção paliativa** (38% vs. 21%, OR 2,7 [IC 95% 1,8-3,9]) e terapia sistêmica (30% vs. 23%, OR 1,6 [IC 95% 1,0-2,5]) e **menos pacientes tratados com colocação de stent** (4% vs. 12%, OR 0,3 [IC 95% 0,1-0,6]) e **melhor atendimento de suporte isolado** (12% vs. 33% , OU 0,2 [IC 95% 0,1-0,3]). A discussão sobre MDT também foi **associada a melhora da sobrevida** (169 dias vs. 107 dias, HR 1,3 [IC95% 1,1-1,6]).

Vermeulen BD, Bruggeman L, Bac DJ, et al. Impact of multidisciplinary tumor board discussion on palliation of patients with esophageal or gastro-esophageal junction cancer: a population-based study [published online ahead of print, 2020 Feb 18]. *Acta Oncol.* 2020;1-7.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2020.1725240>





### **Prevenção e genética** - Rumo à predição genética de trajetórias de doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas: além do PNPLA3.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) está prestes a se tornar a principal causa de doença hepática. O NAFLD se desenvolve na interface entre fatores ambientais e predisposição herdada. Os estudos de associação em todo o genoma, seguidos por análises em todo o exoma, levaram à **identificação de variantes de risco genético (por exemplo, PNPLA3, TM6SF2, SERPINA1) e principais vias envolvidas na patobiologia da doença hepática gordurosa. Estudos funcionais melhoraram nossa compreensão desses fatores genéticos e dos mecanismos moleculares subjacentes às trajetórias do acúmulo de gordura à fibrose, cirrose e ao câncer ao longo do tempo.**

*Krawczyk M, Liebe R, Lammert F. Towards genetic prediction of non-alcoholic fatty liver disease trajectories: PNPLA3 and beyond [published online ahead of print, 2020 Feb 14]. Gastroenterology. 2020; S0016-5085(20)30229-8*

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520302298>



### **Rastreamento** - Laparoscopia de estadiamento e citologia peritoneal em pacientes com adenocarcinoma gástrico em estágio inicial.

O estadiamento peritoneal identifica doença metastática em um número significativo de pacientes com câncer gástrico em estágio inicial. Dados o seu mau prognóstico e as opções alternativas de terapia, a laparoscopia independente de estadiamento e a citologia peritoneal devem ser consideradas em pacientes com adenocarcinoma gástrico em estágio inicial. Essa importante conclusão que legítima o rastreamento foi obtida em estudo com 867 pacientes submetidos à laparoscopia e citologia peritoneal. **Dos pacientes com doença em estágio inicial, 17,9% apresentavam carcinomatose macroscópica (10,7%) e/ou citologia peritoneal positiva (10,9%). Todos os casos de doença peritoneal ocorreram em pacientes com doença T2. Não houve diferenças na idade, sexo ou raça com base na doença peritoneal (todos  $p > 0,05$ ). A presença de carcinomatose ou citologia positiva afetou significativamente a sobrevida global ( $p < 0,001$ ), independentemente do estágio clínico T ou N.**

*Allen CJ, Blumenthaler AN, Das P, et al. Staging laparoscopy and peritoneal cytology in patients with early stage gastric adenocarcinoma. World J Surg Oncol. 2020;18(1):39.*

<https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-020-01813-y>



### **Diagnóstico** - Diagnóstico de gastrite atrófica crônica por gastroscopia usando inteligência artificial.

A gastrite atrófica crônica, um importante fator de risco para câncer de estômago, pode ser diagnosticada por imagens gastroscópicas usando o modelo de gastrite atrófica crônica da rede neural convolucional. Isso pode reduzir, acreditam os autores, a dificuldade em torno do trabalho de médicos de endoscopia, assim como simplificar as rotinas de diagnóstico e reduzir os custos para médicos e pacientes. Foram coletadas 5.470 imagens dos antros gástricos de 1.699 pacientes. Nesse trabalho, **a acurácia diagnóstica, a sensibilidade e a especificidade do modelo de gastrite atrófica crônica da rede neural convolucional no diagnóstico de gastrite atrófica foram 0,942, 0,945 e 0,940, respectivamente, superiores às dos especialistas. As taxas de detecção de gastrite atrófica leve, moderada e grave foram de 93%, 95% e 99%, respectivamente.**

*Zhang Y, Li F, Yuan F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. Dig Liver Dis. 2020; S1590-8658(20)30003-7.*

[https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658\(20\)30003-7/pdf](https://www.dldjournalonline.com/article/S1590-8658(20)30003-7/pdf)



### **Epidemiologia** - Características clinicopatológicas, resultado de sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer gástrico entre 18 e 40 anos de idade.

O objetivo desse estudo foi investigar as características clinicopatológicas e os fatores prognósticos de pacientes jovens com câncer gástrico (GC) e avaliar o resultado da sobrevida em comparação com os idosos. Foram revisados retrospectivamente dados clinicopatológicos e de sobrevida de 2.022 pacientes submetidos à ressecção curativa para GC. A incidência de GC nos pacientes de 18 a 40 anos foi de 8,1% (164/2.022). O grupo de pacientes jovens apresentou características clinicopatológicas diferentes do grupo mais velho, incluindo predominância feminina significativa, maior número de linfonodos recuperados, maior proporção de histologia indiferenciada e câncer gástrico médio ou inferior a um terço. No entanto, **o resultado da sobrevida dos pacientes jovens foi semelhante ao de seus pares mais velhos (sobrevida livre de doença em cinco anos [DFS]: 47,0% vs. 44,0%, p = 0,247), mesmo quando foi feita uma comparação com base no estágio TNM. Portanto, a idade jovem (18-40 anos) não foi associada a pior resultado de sobrevida em pacientes com GC.** No entanto, o diagnóstico precoce e a ressecção curativa com linfadenectomia adequada, afirmam os autores, ainda serão necessários para melhorar o resultado da sobrevida de pacientes jovens com GC.

Zhao B, Mei D, Lv W, et al. *Clinicopathologic Features, Survival Outcome, and Prognostic Factors in Gastric Cancer Patients 18-40 Years of Age* [published online ahead of print, 2020 Feb 18]. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2020;10.1089/jayao.2019.0162.

<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jayao.2019.0162>

### **Farmacoeconomia** - Terapia adjuvante S-1 ou gemcitabina no câncer de pâncreas ressecado: uma análise de custo-efetividade baseada no estudo JASPAC-01.

Esse estudo teve como objetivo investigar a relação custo-efetividade dos tratamentos adjuvantes no câncer de pâncreas ressecado. Os resultados de saúde e os escores de utilidade foram derivados do estudo de fase III e da literatura disponível. O trabalho mostra **que o tratamento com fluoropirimidinas foi estimado para gerar 1,61 ano de vida ajustado pela qualidade (QALYs) a um custo de US \$ 25.696, enquanto o tratamento com gemcitabina produziu 1,27 QALYs a um custo de US \$ 28.930. A relação custo-eficácia incremental foi de US \$ -9.490 por QALY.**

Liao W, Huang J, Zhu G, et al. *S-1 or gemcitabine adjuvant therapy in resected pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis based on the JASPAC-01 trial* [published online ahead of print, 2019 Oct 10]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;1-6.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2020.1677155>



 JOURNAL

INSTITUTO  
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,  
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A  
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



[www.grupooncoclinicas.com/ocjournal](http://www.grupooncoclinicas.com/ocjournal)



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

*\*Acesse também por meio do QR Code.*



## SÃO PAULO

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