



Especial
American Society of
Clinical Oncology — ASCO

TESTES GENÉTICOS PARA
IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROME
DE LI-FRAUMENI

COMISSÃO CIENTÍFICA



Bruno Ferrari
*Fundador e CEO do
Grupo Oncoclínicas*



Carlos Gil
*CMO do Grupo Oncoclínicas e
Presidente do Instituto Oncoclínicas*



Carlos Barrios
*Oncologista Clínica
Oncoclínicas RS*



Evandro Fagundes
*Hematologista
Oncoclínicas MG*



Jacques Tabacof
*Hematologista
Oncoclínicas SP*



Luciana Landeiro
*Oncologista Clínica
Oncoclínicas BA*

COLABOROU NESTA EDIÇÃO



Bernardo Garicochea
Oncologista e Hematologista
Oncoclínicas SP

TESTES GENÉTICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Estudo propõe estratégias para identificar diferenciações de origem em mutações no gene TP53, relacionado à síndrome, com implicações na prevenção e no acompanhamento de pacientes afetados.

Estudo apresentado na ASCO 2021 demonstrou que quase a metade dos casos de mutações no gene TP53 é atribuída erroneamente à síndrome de Li-Fraumeni, uma doença hereditária rara de predisposição ao câncer, proporcionalmente mais comum no Brasil do que no resto do mundo. Em boa parte dos casos, a doença não é herdada dos pais, mas resultado de um tipo de falha genética durante o desenvolvimento do embrião (mosaicismo) ou de uma mutação somática relacionada à hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP).

“O resultado desse estudo tem implicações importantes”, afirma Bernardo Garicochea, oncologista e hematologista do Centro Paulista de Oncologia (CPO), diretor de Oncogenética do laboratório OC Precision Medicine, do Grupo

Oncoclínicas, que acompanha cerca de 400 famílias com a síndrome. “Distinguir essas categorias é essencial para a prevenção e a detecção precoce de tumores em pacientes e seus parentes, uma vez que a probabilidade de filhos com a síndrome terem herdado a mutação genética dos pais é alta.”

Pacientes diagnosticados com a mutação no gene TP53 que provoca a síndrome de Li-Fraumeni têm um altíssimo risco de desenvolver diversos tipos de câncer ao longo da vida. Entre eles, tumores de mama antes dos 35 anos, no sistema nervoso central e na glândula suprarrenal, sarcomas antes dos 45 anos e leucemias. “Já foram descritos 27 tipos de câncer associados a essa síndrome”, diz Garicochea. “Há famílias em que o câncer ocorre na infância. Pacientes diagnosticados com a

mutação precisam fazer exames periódicos para detectar esses tumores em fase inicial.”

Mutações diferentes no mesmo gene TP53 podem levar à síndrome. Uma delas, denominada R337H, é encontrada apenas no Brasil. Em geral (mas nem sempre), quem tem essa mutação brasileira apresenta um risco menor de desenvolver câncer ou a neoplasia pode ocorrer de forma mais tardia do que naqueles portadores de outras mutações de SLF. “Por isso, a mutação R337H pode passar despercebida em várias famílias em que o número de casos de câncer não é muito chamativo, ou em que o diagnóstico ocorre em idades mais avançadas”, explica Garicochea. A explicação possível para a origem da mutação brasileira é que ela foi introduzida e disseminada por um tropeiro vindo de Portugal que circulou pelo Sul e Sudeste do país no século XVIII e teve uma descendência muito vasta.

“Podemos rastrear a mutação específica do gene TP53 e fazer essas diferenciações sutis para ter o melhor projeto de prevenção e tratamento”, comenta. “Em geral, o sequenciamento do gene é indicado para pessoas pertencentes a famílias em que um dos lados apresenta um dos cenários a seguir: vários casos de câncer; cânceres raros associados a SLF – adrenal, sistema nervoso central, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumores neuroendócrinos e, especialmente, sarcomas –,

ou em pacientes com qualquer tipo de câncer mais comum (mama, próstata, cólon, pulmão) em idade muito jovem”, afirma o oncologista.

A definição se o achado de uma mutação em TP53 é uma SLF clássica, hereditária (germinativa), ou se é produto de um mosaico (ou seja, uma mutação adquirida nas primeiras divisões celulares do embrião e, portanto, uma mutação somática), tem uma aplicação prática importantíssima para a família do paciente. Em ambas as situações, o indivíduo será um Li Fraumeni. Mas, se for um mosaico (somático), detalha Garicochea, “esse paciente é o primeiro da família a ter a mutação e, portanto, seus familiares não estarão afetados, mas seus descendentes têm 50% de risco de herdar. Todavia, se a mutação é hereditária (germinativa), a testagem dos pais, irmãos, filhos, tios e primos pode identificar muitos casos assintomáticos e salvar vidas por meio de prevenção específica”.

Mutações são assumidas como sendo de origem germinativa quando a frequência alélica fica entre 40% e 60%. Ou seja, de todas as cópias de DNA analisadas por teste germinativo, cerca da metade delas é mutada. “A história da família pode ser um forte indicativo de que uma mutação com frequência alélica limítrofe é ou não germinativa. Uma baixa frequência (cerca de 30% ou menos) é sugestiva de origem somática”, exemplifica o médico.

Uma situação ainda mais complicada ocorre em frequências alélicas abaixo de 30%. Nesses casos, um fenômeno chamado de hematopoese clonal pode confundir muito a interpretação dos resultados. A hematopoiese clonal de origem indeterminada (CHIP) é um evento relativamente comum e consiste em mutações isoladas em células-tronco hematopoiéticas. “Sabe-se que um número pequeno de pacientes com hematopoiese clonal acaba evoluindo para neoplasias hematológicas, especialmente leucemias, mas na maioria dos casos, mesmo a expansão do clone não possui significado clínico. O gene TP53 é um dos mais comumente afetados em hematopoiese clonal”, diz Garicochea. Em situações de frequência da mutação limítrofe, ela pode ser confirmada por testes em culturas de fibroblastos e outros tecidos do tumor para verificar se é mosaicismosomático ou hematopoiese clonal. Além disso, esse tipo de problema é mais comum em testes colhidos no sangue do que em saliva.

No estudo da ASCO 2021, apenas 54% dos pacientes com mutações em TP53 tinham variantes germinativas e síndrome de Li Fraumeni clássica. Os demais possuíam mosaicismos ou outras formas de alteração somática, como CHIP. Segundo seus autores, nos casos com frequências alélicas menores de 50% e sem uma história

familiar típica de SLF ou, ainda, sem mutações fundadoras, como a R337H, podem ser necessárias múltiplas estratégias para definir o status da mutação do TP53 e, portanto, a participação do laboratório de genética ou de um serviço de genética é muito importante.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Nearly half of TP53 variants are misattributed to Li-Fraumeni syndrome: A clinical evaluation of individuals with TP53 variants detected by hereditary cancer panel assays on blood or saliva. Schwartz A. et al. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.10501 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15__suppl (May 20, 2021) 10501-10501.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15__suppl.10501



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho

Martha San Juan França

Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo

Débora Castro Giraldi

Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva

Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE - HEALTH

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

Equidade no tratamento do câncer

Disparidades raciais no tratamento do câncer pediátrico nos Estados Unidos: uma análise do banco de dados de pacientes pediátricos internados.

No maior estudo observacional até o momento para identificar o impacto da raça e do status socioeconômico (SES) na hospitalização e mortalidade por câncer pediátrico nos Estados Unidos – que avaliou de 2006 a 2012 os dados de 9.488.477 internações pediátricas não relacionadas ao câncer e 242.489 estadias relacionadas ao câncer –, a conclusão foi que a **raça não branca e o SES mais baixo foram associados a um aumento significativo do risco de morte durante a admissão.**

Dada a diferença significativa na mortalidade por raça, os autores sugerem que os formuladores de políticas de saúde e as seguradoras investiguem os fatores específicos do aumento da admissão e mortalidade e desenvolvam estratégias para enfrentar a desigualdade no tratamento do câncer.

Sujith Balliga, Dukagjin Blakaj, Vedat Yildiz, Pranav Puri, Joshua David Palmer. Racial disparities in pediatric cancer care in the United States: An analysis of the Kids' Inpatient Database. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 10016).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195628/abstract>



Custo-efetividade

Diagnóstico de câncer e eventos financeiros adversos: evidências de relatórios de crédito.

Um total de 332.825 indivíduos (84.185 casos e 248.640 controles) foi incluído nesse estudo, que avaliou os eventos financeiros adversos do tratamento do câncer. Os autores observaram que, **dentro de 24 meses a partir do diagnóstico, proporções significativamente maiores de pacientes com câncer experimentaram eventos financeiros adversos em relação aos controles.** Esses eventos têm consequências graves e duradouras sobre a situação financeira. Os autores também afirmam que são necessários estudos que vinculem dados clínicos e financeiros para investigar os impactos desses eventos nas decisões de tratamento, qualidade de vida e resultados clínicos.

Veena Shankaran, Li Li, Catherine R. Fedorenko, Hayley Sanchez, Yuxian Du, Sara Khor et al. Cancer diagnosis and adverse financial events: Evidence from credit reports. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 6504).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196275/abstract>



Farmacologia

Tendências temporais na receita de medicamentos oncológicos entre as principais empresas farmacêuticas do mundo: um estudo de coorte de 2010-2019.

Esse estudo de coorte retrospectivo usou dados de vendas globais disponíveis publicamente das dez empresas farmacêuticas com a maior receita anual em 2019, tendo sido quantificada a contribuição dos medicamentos contra o câncer na receita líquida de cada empresa de 2010 a 2019, usando relatórios financeiros anuais consolidados.

O trabalho mostra que, no período 2010-2019, a receita anual acumulada gerada por medicamentos contra o câncer no grupo de dez empresas aumentou 96%, de 52,8 bilhões de dólares para 103,5 bilhões. A receita acumulada de medicamentos não oncológicos diminuiu 19%, de 342,5 bilhões para 276,9 bilhões. A proporção da receita total gerada por medicamentos contra o câncer cresceu ao longo do tempo, de 13% em 2010 para 27% em 2019.

A conclusão é que, **entre as maiores empresas farmacêuticas do mundo, a receita de vendas de medicamentos contra o câncer aumentou 96% na última década, enquanto a de outros tipos de fármacos não oncológicos diminuiu 19%. As receitas de medicamentos contra o câncer representaram 27% das receitas das empresas em 2019.** É necessário, apontam os autores, mais trabalhos para entender se esse aumento maciço nas receitas de vendas se traduziu em melhorias proporcionais nos resultados dos pacientes e da população.

Daniel E. Meyers, Benjamin S. Meyers, Timothy M. Chisamore, Kristin Wright, Bishal Gyawali et al. Temporal trends in oncology drug revenue among the world's major pharmaceutical companies: A 2010-2019 cohort study. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 6505).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196652/abstract>



Mortalidade em câncer pediátrico

Mortalidade em cinco anos entre sobreviventes de câncer infantil: resultados ao longo de cinco décadas de acompanhamento no Childhood Cancer Survivor Study.

Após cinco décadas, os sobreviventes de câncer que se tornam idosos permanecem consistentemente em maior risco de mortalidade por todas as causas em comparação com a população que apresenta envelhecimento em geral, principalmente devido a um risco quatro vezes maior de mortalidade tardia relacionada à saúde (HRM). A conclusão é de um estudo que reuniu 34.230 sobreviventes.

A HRM foi significativamente maior entre o grupo de sobreviventes mais jovens, negros não hispânicos e aqueles que receberam radiação para o cérebro, tórax ou corpo total, ou que foram expostos a antraciclina, quimioterapia alquilante ou platina.

Stephanie B Dixon, Qi Liu, Matthew J Ehrhardt, Eric Jessen Chow, Kevin C. Oeffinger, Ann C. Mertens et al. Mortality among five-year survivors of childhood cancer: Results over five decades of follow-up in the Childhood Cancer Survivor Study. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 10013).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195621/abstract>



Câncer ginecológico

A associação da expansão do Medicaid do atendimento acessível à sobrevivência no câncer ginecológico: um estudo do National Cancer Database.

Foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo, com 241.713 indivíduos, que considerou o status do seguro de saúde, estágio no diagnóstico, atrasos no tratamento e sobrevida de um ano antes e depois da expansão do Medicaid. Foram comparados os resultados gerais para mulheres com idade entre 40-64 anos com câncer endometrial, cervical, ovariano ou vulva/vaginal e, em seguida, estratificados por tipo de câncer, estágio, raça e situação rural/urbana.

A conclusão foi que a expansão do Medicaid do Affordable Care Act foi significativamente associada à sobrevida de um ano e ao acesso ao seguro entre pacientes com câncer ginecológico. Os esforços de ampliação do seguro em estados que não contam com o Medicaid podem melhorar a sobrevida de mulheres com câncer ginecológico, afirmam os autores.

Anna Jo Smith, Jeremy Applebaum, Amanda Nickles Fader. The association of the affordable care's Medicaid expansion on survival in gynecologic cancer: A National Cancer Database study. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 1501).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196734/abstract>



Cuidados paliativos

O efeito da intervenção de um profissional de saúde leigo no uso de cuidados intensivos, experiências do paciente e cuidados de fim de vida: resultados de um ensaio clínico randomizado.

O presente ensaio clínico randomizado buscou determinar o efeito da avaliação de sintomas e dos objetivos do tratamento quando conduzido por trabalhadores de saúde leigos (LHW) em relação aos cuidados de saúde em fim de vida (paliativos), em serviços comunitários, entre pacientes com câncer avançado. No estudo, 128 pacientes foram randomizados (64 na intervenção e 64 no controle). A média de idade foi de 67 anos.

Os autores evidenciaram que uma intervenção feita por LHW reduziu o uso de cuidados agudos entre pacientes com câncer e melhorou as experiências dos pacientes e os cuidados de final de vida. Essa intervenção, ressaltam, pode ser uma abordagem escalonável para melhorar a prestação de cuidados e experiências para pacientes após um diagnóstico de câncer.

Manali I. Patel, Kim Smith, Sana Khateeb, David J. Park. The effect of a lay health worker intervention on acute care use, patient experiences and end-of-life care: Results from a randomized clinical trial. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 1508).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/197110/abstract>



Orientação sexual e rastreamento

A associação da orientação sexual com o rastreamento e diagnóstico do câncer.

Nesse estudo transversal baseado em pesquisa nos Estados Unidos, incluindo homens e mulheres com 18 anos ou mais do banco de dados Health Information National Trends Survey (HINTS), foram avaliados como desfecho primário o rastreamento individual de câncer de próstata, mama e câncer de colo do útero e as taxas de prevalência entre homens e mulheres heterossexuais e minorias sexuais.

No geral, 4.441 (95,18%) homens e 6.333 (96,75%) mulheres relataram, como orientação, ser heterossexuais, enquanto 167 (3,6%) e 58 (1,2%) homens e 105 (1,6%) e 108 (1,6%) mulheres relataram, como orientação sexual, ser gays e bissexuais, respectivamente. A média de idade foi maior no grupo de heterossexualidade em comparação aos grupos homossexuais e bissexuais em homens e mulheres.

Os dados sugerem que, além de outros fatores de risco socioeconômicos específicos estabelecidos e conhecidos, **os não heterossexuais podem ser menos propensos a ser submetidos ao rastreamento de doenças malignas prevalentes, como câncer de próstata, mama e colo do útero. Isso fornece, segundo os autores, mais evidências da desigualdade em saúde em curso, exortando o sistema de saúde a investir mais no rastreamento do câncer nessa população vulnerável.**

Michael Joseph Herriges, Ruben Pinkhasov, Keren Lehavot, Oleg Shapiro, Joseph M Jacob, Thomas Sanford et al. The association of sexual orientation with cancer screening and diagnosis. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 6506).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/201618/abstract>



Cuidados paliativos

A documentação de metas de atendimento (GOC) por médicos oncologistas está associada a melhores resultados de atendimento de fim de vida (EOL) do paciente oncológico.

Durante a pandemia de Covid-19, foi implementada com sucesso a documentação de objetivos de atendimento (GOC), incluindo a discussão da melhora do paciente oncológico no fim de vida. Concluiu-se que esse protocolo foi **associado a menos dias no hospital e na UTI, assim como a aumento do encaminhamento para clínicas especializadas em cuidados paliativos e menor probabilidade de receber quimioterapia durante os últimos 30 dias de vida dos pacientes.** A avaliação foi feita com 270 médicos oncologistas em um centro acadêmico de câncer.

Han Xiao, Michael Riley, Richard Donopria, Steven Martin, Judith Eve Nelson, Andrew S. Epstein et al. Documentation of goals of care (GOC) by medical oncologists is associated with improved oncology patient end-of-life (EOL) care outcomes. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 1507).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196776/abstract>



Cuidados paliativos

Os cuidados paliativos precoces reduzem os custos hospitalares em fim de vida? Um estudo de coorte com escore de propensão, baseado na população.

Usando bancos de dados administrativos vinculados, os autores desse trabalho criaram uma coorte retrospectiva de pessoas mortas por câncer entre 2004-2014, em Ontário, no Canadá. Foram identificados aqueles que receberam cuidados paliativos "precoces" e comparou-se com o controle de cuidados paliativos "não precoces", com pareamento rígido por idade, sexo, tipo de câncer e estágio.

Foram identificados 144.306 falecidos por câncer, dos quais 37% receberam cuidados paliativos precocemente no período de exposição. A conclusão dessa coorte baseada na população, com escore de propensão pareado, de falecidos com câncer, aponta que **o recebimento de cuidados paliativos precoces reduziu a mediana dos custos gerais do sistema de saúde, especialmente evitando hospitalizações no último mês de vida.**

Heien Seow, Rinku Sutradhar, Lisa Catherine Barbera, Dawn Guthrie, Kim McGrail, Fred Burge et al. Does early palliative care reduce end-of-life hospital costs? A propensity-score matched, population-based, cohort study. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 12006).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/199847/abstract>



 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLÍNICAS

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



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