

Transcrição do Podcast Câncer de Próstata: Desafios da Fase Pré-Analítica e Teste de Biomarcadores

Moderado por:



Drs. Rahul e Rohit Gosain, Oncology Brothers.

Trazido a você por:

Dr. Alexander Wyatt, Especialista em Genoma do Câncer Geniturinário, Centro da Próstata de Vancouver, Universidade da Colúmbia Britânica, Canadá.

Dr. Petros Grivas, Oncologista, Universidade de Washington e Centro de Câncer Fred Hutchinson, Estados Unidos.

Apresentado por:

Tonke de Jong, COR2ED.

Observação:

Os podcasts da PRECISION ONCOLOGY CONNECT são desenvolvidos para serem assistidos e/ou ouvidos. Se possível, sugerimos que você ouça o áudio, que inclui emoções e ênfases que não são facilmente compreendidas quando lidas. As transcrições são editadas para facilitar a leitura. Favor verificar o áudio correspondente antes de citar a versão impressa.

Este podcast é uma iniciativa da COR2ED e desenvolvido pela PRECISION ONCOLOGY CONNECT, um grupo de especialistas internacionais que trabalham na área da oncologia de precisão. O podcast é financiado por uma bolsa educacional independente concedida pela AstraZeneca e Amoy Diagnostics.

As visões apresentadas são as opiniões pessoais dos especialistas. Elas não representam necessariamente as visões da instituição dos especialistas ou do restante do grupo PRECISION ONCOLOGY CONNECT.

Para pareceres dos especialistas em relação a algum conflito de interesse, acesse o site da COR2ED.

Tonke de Jong (COR2ED)

Esse é o primeiro episódio do podcast na série em 3 partes. Neste episódio, nos focamos principalmente no câncer de próstata.

Este podcast é uma iniciativa da COR2ED e financiado por uma bolsa educacional independente concedida pela AstraZeneca e Amoy Diagnostics.

A COR2ED tem o prazer de apresentar os Oncology Brothers, Rahul e Rohit Gosain, moderadores da conversa de hoje, e dois especialistas de renome internacional, o Dr. Alexander Wyatt, especialista em genoma do câncer geniturinário, e o Dr. Petros Grivas, oncologista.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Olá a todos. Eu sou o Rahul Gosain,

Dr. Rohit Gosain (Oncology Brothers)

E eu sou o Rohit Gosain.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

E nós somos os Oncology Brothers. Esse é um ótimo momento para atuar como Oncologista Geral, já que podemos aproveitar todos os avanços e vermos essa área se expandindo, principalmente quando se trata da medicina de precisão. Entretanto, enfrentamos grandes desafios, incluindo o de como escolher o biomarcador correto, seja para câncer de próstata, câncer de pulmão ou câncer de ovário.

Neste podcast, focaremos nos desafios da fase pré-analítica e na importância de entender a patologia do câncer de próstata para tomar a decisão correta para os nossos pacientes. Para isso, estamos acompanhados do Dr. Alexander Wyatt, Professor da Ciência da Urologia na Universidade da Colúmbia Britânica, e do Dr. Petros Grivas, Diretor Clínico do Programa de Câncer Geniturinário na Universidade de Washington. Alex, Petros, sejam bem-vindos.

Dr. Alexander Wyatt

Obrigado, Rahul, obrigado, Rohit.

Dr. Rohit Gosain (Oncology Brothers)

Antes de começarmos, vamos esclarecer esse termo “medicina de precisão”, já que pode haver confusão. E antes de nos aprofundarmos, Alex, você poderia falar sobre o que são mutações germinativas e somáticas.

Dr. Alexander Wyatt

Sim, claro. É um prazer estar aqui e agradeço a introdução.

Realmente considero crucial que nós definamos a terminologia correta aqui. Então, uma mutação germinativa é uma alteração herdada dos nossos pais, por isso, está presente em cada uma das células do seu corpo. Já a alteração somática é algo que acontece apenas nas células cancerígenas. E a grande maioria do conteúdo que estudamos trata apenas das células cancerígenas, mas essas mutações germinativas também são bastante relevantes.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Alex, obrigado. Vamos continuar nesse tema e vamos um pouco além. Petros, como médico envolvido, quais são os diversos biomarcadores no câncer de próstata que devemos testar e quais testes podem ser usados para essas informações?

Dr. Petros Grivas

Muito obrigado. Sou sempre grato pela oportunidade de trabalhar com vocês e de conversar com vocês e, claro, ter o Alex aqui é fantástico.

Em termos de biomarcadores no câncer de próstata, há, obviamente, muitos dados surgindo nos últimos anos e esses conjuntos de dados informam a maneira como tentamos

utilizar os biomarcadores na prática clínica. Começo dizendo que, com a aprovação dos inibidores de PARP pela FDA, por exemplo, como o olaparibe, com base no ensaio PROfound, há também o rucaparib, com base em um ensaio diferente e, obviamente, temos visto dados com ambos os inibidores de PARP como monoterapia, apresentando dados, por exemplo, do Dr. Hussain, do ensaio PROfound, anteriormente, e vimos o Dr. Bryce apresentar mais recentemente o ensaio com rucaparib versus taxano. Além disso, claro, mais recentemente, tivemos três ensaios clínicos observando a estratégia de combinação de um novo antiandrogênico mais um inibidor de PARP. Bem rapidamente para a audiência, esses três ensaios incluem o estudo PROpel, que foi com abiraterona mais olaparibe. Tivemos o estudo MAGNITUDE, com abiraterona e niraparibe e, mais recentemente, o Dr. Agarwal apresentou o estudo TALAPRO-2, com enzalutamida + talazoparibe.

Logo, no geral, temos muitos conjuntos de dados, novamente tentando avaliar a eficácia e a segurança dos inibidores de PARP, seja como monoterapia ou em combinação com um novo antiandrogênico no câncer de próstata metastático, principalmente o câncer de próstata metastático resistente à castração. De modo geral, eu diria que o importante impacto, digo nos testes, é que precisamos testar as alterações de genes de reparo do DNA ou para ser mais preciso na terminologia, resposta de dano ao DNA nas alterações. Além disso, é relevante buscar algo bastante raro no câncer de próstata, que é o status de MSI-H. Ele é provavelmente menos de 5%, eu diria. Mas se estiver presente, penso que, com certeza, abre portas para um inibidor de checkpoint, com o MSI-H sendo provavelmente um dos biomarcadores mais robustos para a eficácia do inibidor do ponto de controle em geral. E pode-se argumentar que o alto TMB pode ou não ser relevante. Há um debate sobre isso, principalmente em se tratando de câncer de próstata, que entre os tipos de tumor, é um tipo com indicação com base no alto TMB, e considero o MSI-H provavelmente um biomarcador mais robusto que o TMB, porém o TMB é o que nós quase sempre identificamos quando enviamos para a plataforma do NGS.

Então, apenas para resumir essa longa resposta, os genes de resposta de dano ao DNA devem ser testados. Novamente, leia o rótulo de aprovação do olaparibe como guia, e o MSI-H e TMB são sempre importantes entre os tipos de tumores, eu diria e, obviamente, outros alvos podem ser relevantes para os ensaios clínicos se houver alvos específicos para procurar nesses genes individualmente. Mas pensando em termos de prática clínica, são esses os destaques. Às vezes, pode ser que solicitemos uma plataforma abrangente de genes para procurar por outros genes também e, de novo, principalmente para ver a possível perda de PTEN no prognóstico dos biomarcadores, Rb1 ou p53. No entanto, esses, principalmente o que acabei de mencionar, não existe um medicamento que o trata atualmente, porém estamos realizando ensaios clínicos tentando desenhar terapias que atinjam essas moléculas.

Dr. Rohit Gosain (Oncology Brothers)

Muito obrigado por tratar desse importante segmento, Petros. Então, quando você menciona os genes de reparo do DNA, predominantemente estamos falando do *BRCA1* e *BRCA2*, nos quais já vimos uma resposta significativa com os inibidores de PARP cada vez mais cedo e estamos utilizando esses medicamentos e diversos ensaios clínicos estão incorporando esses dados também. Atualmente, há alguns ensaios, principalmente com a presença do Dr. Agarwal, nos quais esses medicamentos estão atuando sem os genes de

reparo do DNA, o que nem faz parte da mutação genética ou mutações somáticas. Isso é animador, mas muito trabalho ainda precisa ser feito.

Alex, do seu ponto de vista, quais desafios são normalmente enfrentados nos testes de biomarcadores para o câncer de próstata que impacta a qualidade desses resultados?

Dr. Alexander Wyatt

Como mencionado pelo Petros, estamos realmente focados na identificação dessas mutações nos genes de reparo dos danos no DNA. E elas estão presentes em apenas cerca de 10% dos pacientes, 25% deles, dependendo de quantos genes estamos verificando. Agora, um dos principais desafios é que, apesar de, como mencionado pelo Petros, haver a clara necessidade de escolha de tratamento no câncer em estágio resistente à castração a ser testado, também sabemos que essas mutações são importantes no começo da doença, tanto para dizer o prognóstico, porque algo como uma mutação no *BRCA* está associada a uma doença bem agressiva, portanto, um prognóstico reservado, quanto sobre um câncer hereditário em outros membros da família. Dessa forma, é bem importante testar as mutações germinativas para descobrir se os membros da família não afetados podem estar em risco, digamos, de câncer de mama ou de ovário. Portanto, esses tipos apresentam desafios, pois não há um único momento em todo o espectro da doença em que você deva iniciar o teste. E normalmente pensamos, tudo bem, solicite um teste assim que puder, assim que um paciente for elegível para ser testado na sua jurisdição, o faça. Mas significa que considero, sabe, que há algum critério utilizado.

Atualmente, o maior desafio é você querer procurar tanto o câncer relacionado às mutações, essas mudanças somáticas, quanto às mutações germinativas, e você precisa mesmo testar o tecido tumoral por ele carregar os dois tipos de alterações. Agora, na próstata, há realmente apenas uma fonte predominante de tecido e é a biópsia desde o primeiro diagnóstico. Portanto, penso que como muitos podem vir a reconhecer, é uma pequena quantidade de tecido. Geralmente é material guardado. Significa que foi mantido por muitos anos, às vezes, em uma gaveta do hospital e não em condições ideais. E pode não necessariamente representar o que consideramos como lesão metastática dominante em um homem com uma doença disseminada. Logo, o desafio maior é acessar o tecido e saber se aquele tecido tem qualidade suficiente para amostragem e é representativo o suficiente, se ele representa a doença metastática mesmo.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Alex, obrigado por falar sobre pontos tão cruciais. Quando falamos em tecido germinativo, sabemos que essa informação não é importante apenas para o paciente à sua frente, mas que pode mudar o que é relevante para aquele membro da família acompanhando o paciente. Então, sabendo que essa informação é importante para o paciente, pois, sim, estamos buscando mais opções de tratamento, ela impacta de forma significativa a família também. E, em seguida, você trouxe a análise do tecido. Também considero importante reconhecer a redução dos erros pré-analíticos, esses são os erros que ocorrem antes mesmo da análise acontecer, que podem levar a resultados insatisfatórios de forma geral.

Alex, você falou rapidamente sobre armazenamento ou como conseguir essas biópsias. Para o câncer de próstata e os biomarcadores, há algo que você espera minimamente que nós forneçamos a você para que você consiga usar esse tecido e obter essa informação de nós?

Dr. Alexander Wyatt

Então, quando pensamos em tecido da próstata, um dos desafios é que, quando você está no momento de pensar sobre a escolha de tratamento para o paciente com CRPC, você não está no controle efetivo daquele tecido da biópsia, a menos que esteja considerando fazer uma nova biópsia da metástase, o que é bastante incomum fora dos grandes centros acadêmicos. Portanto, o que você precisa fazer é recuperar um bloco de tecido assim que possível e, dessa forma, considerar testar o quanto antes, em seguida, de forma ideal, ter um patologista geniturinário ou um patologista com vasta experiência para analisar tecido do câncer de próstata para fazer a revisão em bloco e, posteriormente, a amostragem do tecido.

Portanto, o câncer de próstata, quando está na glândula da próstata, é bem heterogêneo e apresenta, sabe, muito estroma, muito tecido não cancerígeno e diferentes regiões da doença com baixo e alto nível. Então, é bastante importante que um patologista escolha o que ele provavelmente consiga analisar na lesão dominante, dentro das glândulas, o mais alto grau, o maior volume, a região com mais celularidade tumoral, pois se isso não acontecer, sabe, podemos ter problemas com o tecido insuficiente quando formos fazer o teste em si.

Dr. Rohit Gosain (Oncology Brothers)

Agora, quando você tem essas informações, Alex, com qual frequência esses testes de biomarcadores falham e qual é a solução real nesse caso? Você tenta novas biópsias, principalmente quando está trabalhando com o tecido reduzido e quando lida com a população mais idosa?

Dr. Alexander Wyatt

Sim. Então, quando olhamos os ensaios, como o ensaio PROfound que o Petros comentou, a taxa de falha dos testes de biópsia em tecido da próstata com os tipos de testes disponíveis à época era em torno de 40%. Logo, é uma taxa muito alta mesmo. Porém, muitos testes tiveram melhora ao longo do tempo. E há outros que aceitarão um retorno menor de DNA do tecido ou celularidade tumoral menor. Mas ainda há uma taxa de falha muito significativa. Não sei se o Petros, você poderia contar qual a sua experiência com uma atuação no mundo real em termos dessas taxas de falhas?

Dr. Petros Grivas

Ótimo parecer. Concordo com você que, no geral, depende muito da adequação do tecido. Claro, vocês sabem melhor que eu o tempo de fixação. Olha, principalmente ao longo dos anos, os patologistas melhoraram, eu acho, em lidar com esses tecidos e estão encurtando o tempo de fixação e, claro, tentando lidar com muitos fatores políticos. Certo? Que pode impactar na adequação real e na qualidade do material. Acho que, ao longo dos anos, estamos melhorando bastante. E outro exemplo que é relevante para a conversa é que, convencionalmente ao longo dos anos, pensávamos que as biópsias ósseas não eram receptivas para o NGS do tumor, teste de genoma, e penso que mais recentemente,

estamos reanalisando isso, pelo menos em alguns centros, de novo, dependendo desses fatores pré-analíticos e também dependendo de qual ácido está sendo usado para a descalcificação do osso, frequentemente, ou pelo menos com mais frequência que antes, agora somos capazes de realizar o sequenciamento de nova geração nas duas biópsias. Obviamente, é mais difícil no tecido mole de um tumor da próstata, mas está se tornando mais comum.

Portanto, de modo geral, respondendo à pergunta do Alex, acho que está se tornando um problema cada vez menor não ter o tecido adequado. Creio que na maioria dos casos, mesmo no tecido guardado de uma biópsia anterior na próstata ou uma prostatectomia, penso que a maioria dos casos possuem o tecido adequado e os resultados parecem ser possíveis de se interpretar. Preciso voltar e verificar a literatura para ver a taxa de falhas, porém, de forma superficial, eu diria que a ampla maioria das amostras pode ser testada. E, internamente, o Alex sabe por ele ser um grande líder na área, que temos o estudo UW OncoPlex™, que é um ensaio desenvolvido internamente pelo Dr. Colin Pritchard e outros, na Universidade de Washington, e realizamos esse tumor board de oncologia de precisão uma vez por mês. Obviamente, esses são casos selecionados que apresentavam material suficiente para trabalhar, mas só de conversar com o Colin e os demais, parece que a maioria daqueles tecidos são possíveis de testar.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Creio ser importante continuar ouvindo o patologista certo, os tumor boards, promover o acesso à glândula da próstata aos nossos urologistas, ao radiologista de intervenção que realiza a biópsia ósea. Isso é uma abordagem em equipe. Penso ser muito relevante enfatizar a abordagem multidisciplinar quando está tratando o câncer de próstata.

Dr. Petros Grivas

A medicina é um esporte em equipe, a oncologia é um esporte em equipe e o manejo do câncer de próstata é um esporte em equipe. Precisamos de todos a bordo. Precisamos de todas as mãos na massa, como eu costumo dizer. E isso inclui, é claro, urologistas, oncologistas de radiação, patologistas, radiologistas com conhecimento. E, como um exemplo e o Alex sabe disso, temos um tumor board multidisciplinar para o câncer de próstata, que é uma consulta de verdade realizada toda quinta-feira de manhã. E atendemos pacientes talvez com câncer de próstata localizado de alto risco ou doença metastática. Tentamos fornecer a melhor experiência ao paciente com “um único atendimento”, digamos, tendo todas essas diferentes especialidades ao mesmo tempo, o que oferece um conhecimento múltiplo relevante, além da interação entre eles. E penso que isso resulta em uma grande satisfação para o paciente e eu acredito em um melhor atendimento ao paciente por se ter a oportunidade de interagir de forma oportuna.

Claramente, precisamos ser realistas e nem todo centro de atendimento de câncer no país, quem dirá em outros países com menos recursos, tem essa capacidade. E isso abre todo um outro problema na oncologia mundial. Porém, acho que nas áreas onde o conhecimento está presente, definitivamente, eu valorizo muito a importância do atendimento multidisciplinar e interdisciplinar para o câncer de próstata.

Dr. Alexander Wyatt

Eu tenho um, um exemplo prático que entre os urologistas eu notei uma tendência quando eles atendem um paciente com doença metastática, acho que historicamente, haveria o pensamento de “tudo bem, vamos apenas fazer uma core biopsy em um local principal para confirmar que é adenocarcinoma na próstata”. Porém, atualmente, talvez pela interação com a oncologia, há um pensamento de “bom, precisaremos de mais tecido ao redor para realizar o teste”. Portanto, há mais consideração sobre talvez coletar mais amostras core do local principal ou certificar-se de que há uma biópsia realizável para tentar o alvo naquele tipo de lesão principal.

Então, acho que esse é um exemplo de quando os médicos multidisciplinares lideram mudanças práticas que ajudará no futuro quando você, de repente, disser “então, preciso de mais tecido para o teste”.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Há uma quantidade mínima de core que você espera que seu urologista colete? Eu sei que quando falamos de câncer de cólon, normalmente é dito que qualquer dissecação de menos de 12 linfonodos é inadequada. Há uma quantidade mínima de core biopsies que você solicita que seu urologista tente?

Dr. Alexander Wyatt

Eu diria que pelo menos 2. O problema é que 1 core biopsy da próstata tem 1 mm de largura, ela é facilmente desgastada, mesmo só para diagnóstico clínico. Então, olha, duas dão a você mais espaço de manobra.

É claro, quando você pensa em pacientes diagnosticados com uma doença localizada, há certos moldes de biópsias de 12 até próximo a 36 cores diferentes. Certo? Logo, algo próximo a isso para um paciente que apresenta doença metastática provavelmente está bom. Porém, acho que o que não queremos fazer é coletar uma biópsia aleatória do local principal ou algo que já vi acontecer, que é apenas um diagnóstico clínico funcional sem nem ao menos um tecido coletado, o que pode acontecer com pacientes com PSA muito alto ou lesões ósseas.

Dr. Petros Grivas

Nesse ponto, concordo totalmente com o Alex. Considero super útil ter essa conversa antecipadamente e, novamente, esse tipo de ajuda resulta em um tecido adequado e esse cenário que o Alex mencionou, no qual você não tem uma biópsia do tecido, não é comum. Como citado pelo Alex, provavelmente é raro, mas há alguns cenários de pacientes internados sem diagnóstico, com uma investigação diagnóstica sendo feita. Múltiplas metástases ósseas são encontradas em um cenário de superscan. O paciente entra em tratamento imediatamente. O PSA está em 500, um número aleatório, e nenhum outro tumor principal é encontrado. Então, nesses cenários, pode ser que você acabe em uma iniciação rápida do tratamento. Mas acho, como o Alex pontuou, que o esforço é de ter o tecido para o diagnóstico, que normalmente é indispensável na maioria dos casos, além de ter a oportunidade de fazer o que conversamos antes, o teste somático do tumor no tecido tumoral, que é bem importante para a estratificação de risco/prognóstico, mas também as

opções de tratamento, como conversamos, principalmente se a doença envolver posterior câncer de próstata metastático resistente à castração.

E essa conversa me lembrou do câncer de bexiga. Às vezes, as pessoas me perguntam quando fazer o NGS somático do tumor para carcinoma urotelial, e eu digo que é no momento da doença metastática. Precisamos fazer para ter disponível no futuro. No câncer de próstata, acho que avançamos cada vez mais cedo. Considero o teste da linhagem germinativa, conforme mencionado pelo Alex, indicado atualmente nas diretrizes mesmo para câncer de próstata localizado de alto risco e todas as metástases.

Logo, considero que o teste da linhagem germinativa provavelmente está se tornando uma prática rotineira para a maioria dos pacientes, pelo menos deveríamos fazê-lo quando há alto risco, metástase localizada e o teste somático do tumor é sem dúvida alguma muito importante e impacta a atuação no estágio do CRPC metastático. Futuramente, Alex, me diga o que você acha, estamos caminhando para uma era no futuro em que os pacientes virão e realizarão o teste da linhagem germinativa e somática com antecedência e essa será uma realidade nos outros tipos de tumor. Ainda não chegamos nesse ponto, mas acho que estamos caminhando para isso no futuro.

Dr. Alexander Wyatt

Isso, é por isso que acho que estamos lutando por um modelo em que testamos os pacientes no mais curto prazo. Acredito que se falarmos de teste em tecido tanto para alterações somáticas quanto germinativas, pode-se levar alguns meses até localizar o bloco de tecido, principalmente se o paciente estiver em um estado ou província diferente, ou um país diferente. O paciente se mudou e o teste em si pode levar várias semanas e, talvez, dê algum problema. Então, você precisa refazer o teste em uma fonte alternativa de material. Logo, o prazo ideal para você seria de meses, entende? Portanto, para o paciente, isso significa progressão metastática inicial ou possivelmente, sabe, se pensarmos somente no teste de linhagem germinativa e, como disse o Petros, mesmo na doença localizada em estágio de alto risco, altíssimo.

Dr. Rohit Gosain

Concordo plenamente com tudo que vocês estão dizendo, principalmente quando precisamos de mais tecido, quando estamos envolvidos em um teste somático. Atualmente, temos a sorte de o teste líquido de tecido estar bastante disponível e nos dar o diagnóstico mais rápido e um tempo de resposta rápido. Agora, se falarmos sobre progressão versus opções de tratamento de primeira linha, Alex, essa pergunta é para você e depois para o Petros. Quem é o responsável, do seu ponto de vista, por fazer a primeira coleta do tecido para o NGS, e, Petros, você testa esses pacientes em progressão ou confia no NGS feito com a primeira amostra?

Dr. Alexander Wyatt

Em termos de solicitar o teste de tecido, será o médico envolvido que estiver atendendo o paciente à época. Atualmente, às vezes, pode ser os urologistas, especialmente se é um paciente com sensibilidade hormonal. Mas acho que é mais comum ser o oncologista.

Posteriormente, sabe, o mesmo se aplica para o teste da biópsia líquida. Então, quando falamos em biópsia líquida, estamos falando na verdade é de testar o DNA tumoral circulante no sangue, e isso é, em grande parte, representativo das próprias lesões metastáticas.

O maior desafio com o teste do ctDNA é não ter um patologista para analisar o microscópio e dizer se há ou não um DNA tumoral. Porém, um guia aproximado é que quando um paciente está recebendo tratamento e respondendo a esse tratamento, haverá níveis muito baixos de ctDNA. E esse é um momento ruim para realizar o teste da biópsia líquida se sua intenção for genotipar o câncer para procurar por mutações. Os prazos perfeitos são aqueles intervalos em que a doença está progredindo e você ainda não iniciou uma nova linha de tratamento. É por isso que no câncer de próstata, pensamos muito no momento da progressão resistente à castração, é um momento muito bom para solicitar um teste de biópsia líquida. Caso tenha perguntas sobre seu resultado do tecido, e você não conseguir extrair mais dados do tecido, refazer o teste no CRPC é uma oportunidade ótima.

Dr. Petros Grivas

Ótimo ponto levantado pelo Alex. Considero, sabe, ser interessante no ponto de vista filosófico e prático, pensar na heterogeneidade do tumor e em como recapitular e analisar na prática clínica, e traduzir essa análise em um resultado clinicamente ativo, que auxilie no tratamento dos pacientes. E acho que toda a área da oncologia está nessa batalha. O Alex está liderando a área e, pessoalmente, vejo valor tanto na análise do tecido tumoral quanto do DNA tumoral circulante, principalmente se um ensaio for bastante robusto, validado, pois considero os dados pré-analíticos e analíticos de um ensaio muito importantes e nem todos os ensaios são igualmente criados. Precisamos ser cautelosos em como interpretamos um ensaio, mas essa é toda uma outra conversa. Uma vez por mês, realizamos nosso tumor board de precisão, eu aprendo muito e sou tecnicamente um perito na área, mas sempre aprendo. Eu admiro de verdade, sinceramente respeito muito nossos amigos e colegas da comunidade da oncologia que tratam tantos tipos diferentes de câncer. Isso é incrível. Mas o quanto é difícil, ao mesmo tempo, se debruçar sobre os detalhes e nuances de um teste somático de tumor ou mesmo um teste da linhagem germinativa de um paciente com câncer de próstata? Quais são as nuances neste relatório? Portanto, de forma geral, eu diria que o tecido tumoral é com certeza algo que utilizamos e o ctDNA está se tornando cada vez mais relevante. O Alex tem se dedicado tanto nesse aspecto e, no nosso centro, tentamos enviar ambos, enviamos o tecido tumoral e o ctDNA. Temos um limite de PSA para enviar o ctDNA, porque, sabe, consideramos que quanto maior o PSA, maior o prazo para atingir a detectabilidade do rendimento de ctDNA, principalmente na variedade clássica de adenocarcinoma de próstata. Portanto, temos limite para solicitar o ctDNA. E pensamos que, ao fazer os dois, podemos capturar mais heterogeneidade da doença e possíveis achados adicionais, e tentamos também fazer em uma amostra da linhagem germinativa ao mesmo tempo, se o paciente consentir. É um estudo para que possamos analisar a linha somática e a germinativa ao mesmo tempo.

A outra coisa que eu diria é que se você tem uma característica pouco diferenciada, indiferente ou, sabe, por exemplo, uma característica neuroendócrina do câncer de próstata, você não tem muito PSA. Ainda podemos coletar o ctDNA nos casos com limite de

PSA mais baixos, pois a doença pode não ser causada por androgênios e, portanto, o PSA pode não ser tão alto.

Dr. Rahul Gosain (Oncology Brothers)

Obrigado por abordar esses pontos relevantes. Na verdade, vou mudar de assunto. Falamos brevemente da oncologia mundial, Alex, você é um médico em exercício no Canadá, Petros, Rohit e eu estamos aqui nos Estados Unidos. Parte do público que nos ouve está na Europa ou no restante do mundo. Alguma diferença nas práticas clínicas quando se trata de testes de biomarcadores e dessas diferentes regiões, Alex?

Dr. Alexander Wyatt

Existem algumas diferenças importantes de jurisdição para jurisdição e até mesmo dentro de certas regiões.

Então, eu diria, dependendo de onde você estiver no mundo, revise atentamente as diretrizes, as recomendações clínicas que forem mais adequadas à sua prática. Portanto, nos Estados Unidos, essas podem ser as diretrizes da NCCN, na Europa, podem ser as diretrizes da ESMO ou EAU, no Canadá, temos as nossas próprias diretrizes da Associação Urológica Canadense. E agora, no que elas diferem é no momento ideal dos testes. Portanto, elas podem dizer apenas para fazer testes no estágio do CRPC ou talvez de forma mais ampla, no início da doença. Logo, elas diferem no momento e também nos genes que você deve testar. E, conforme falamos anteriormente, os principais genes *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, são quase sempre recomendados para o teste. Mas são essas alterações mais raras que podem ser observadas em apenas 1 ou 2 pacientes a cada 100. Eles variam um pouco mais de jurisdição para jurisdição, com base em equações econômicas para compreender o valor dos testes em diferentes populações de pacientes.

Acho que outra coisa importante de reconhecer é que as taxas reais de mutação nesses genes variam de região para região. Em algumas populações, você pode ter mutações do *BRCA2* no nível germinativo em 10% dos pacientes. Em outras, pode ser apenas um ou 2%. Portanto, não temos necessariamente uma compreensão integral disso porque nem todas as populações foram igualmente estudadas ou igualmente representadas em diversos bancos de dados. Mas sim, considero ser realmente importante entender suas próprias diretrizes locais e o que elas recomendam e reconhecer que podem mudar de ano para ano.

Dr. Rohit Gosain (Oncology Brothers)

E quero enfatizar a importância de tudo o que você disse, Alex, e como é importante testar essas mutações no NGS, seja em biópsia líquida ou sólida do tumor. Podemos estar fazendo progressos com novos medicamentos e novas conquistas com estas curvas de sobrevivência diferenciadas. Mas até lá, a menos que utilizemos esses testes em nossas práticas diárias, eles não terão utilidade.

Cobrimos alguns dados essenciais, incluindo os erros da fase pré-analítica e a importância do teste correto de biomarcadores. Alex e Petros, muito obrigado por participarem hoje. Aos nossos ouvintes, fiquem de olho nas próximas conversas sobre câncer de pulmão e de ovário em breve. Nós somos os Oncology Brothers.

Tonke de Jong (COR2ED)

Muito obrigado por compartilharem essas mensagens tão relevantes. Nós conversamos muito e eu entendi que existem várias maneiras de otimizar amostras de câncer de próstata.

Se você gostou deste episódio, procure os outros episódios desta série, em breve no podcast Oncology Medical Conversation na conta da COR2ED Medical Education, onde discutimos o câncer de pulmão e de ovário.

Caso tenha interesse em saber mais sobre a oncologia de precisão, acesse COR2ED.com e escolha Oncologia. Se você gostou deste podcast, não se esqueça de avaliar este episódio, se inscrever no canal ou compartilhar com seus colegas. Obrigado por nos ouvir e até a próxima.

Este podcast é uma iniciativa da **COR2ED** e desenvolvido pela **PRECISION ONCOLOGY CONNECT**, um grupo de especialistas internacionais que trabalham na área da Oncologia de Precisão. As visões apresentadas são opiniões pessoais dos especialistas e não representam necessariamente as visões das organizações dos especialistas ou do restante do grupo Precision Oncology Connect. Para pareceres dos especialistas em relação a algum conflito de interesse, acesse o site da COR2ED (COR2ED.com).