



Ministério da Saúde  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde  
Departamento de Ciência e Tecnologia  
Coordenação-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde  
Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa

PARECER TÉCNICO Nº 154/2024-COPP/CGFPS/DECIT/SECTICS/MS

|   |        |
|---|--------|
| <b>Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (Pronon)</b>   |        |
| Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Fundação Faculdade de Medicina (ICESP/FFM).   |        |
| CNPJ: 56.577.059/0006-06.   | UF: SP |
| Título do projeto: OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes com câncer do Trato Gastrointestinal.  |        |
| Número Único de Protocolo (NUP): 25000.157441/2024-99   |        |
| Período de execução: 36 meses   |        |
| Valor solicitado: R\$ 7.563.335,02  |        |
| Campo de atuação: Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais   |        |
| Área prioritária: VII - Realização de pesquisa e desenvolvimento de inovações, tecnologias e/ou produtos para prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de câncer. |        |
| Assunto: Análise técnica inicial  |        |

1. Trata-se da análise inicial do projeto “OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes com câncer do Trato Gastrointestinal”, registrado sob o NUP 25000.157441/2024-99, apresentado no âmbito do Programa Nacional de Apoio à Atenção Oncológica (PRONON), pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Fundação Faculdade de Medicina (ICESP/FFM), no valor de R\$R\$ 7.563.335,02(sete milhões e quinhentos e sessenta e três mil e trezentos e trinta e cinco reais e três centavos), para execução em 36 meses, conforme anexo LXXXVI à Portaria de Consolidação n.º 05, de 28 de setembro de 2017. O projeto foi cadastrado pela instituição proponente na plataforma TransfereGov, sob código de parceria n.º 2024-00000105.

2. De acordo com a instituição, em todo o mundo, há cerca de 18,1 milhões de casos novos de câncer (excluindo o câncer de pele não melanoma) e quase 9,8 milhões de mortes por câncer ocorreram em 2020. Considerando os tumores do trato gastrointestinal (TGI), os cânceres colorretal (CCR) (10%), de estômago (CG) (5,6%) e esôfago (CE) (3,1%), ocupam o terceiro, quinto e sétimo lugar em incidência, respectivamente. Em relação à mortalidade, o CCR (9,4%) representa a segunda principal causa de morte, seguido do CG (7,7%) em quarto lugar, e o CE (5,5%) em sexto lugar. No Brasil, excetuando o câncer de pele não melanoma, são esperados 483 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025. Os cânceres de mama e de próstata permanecem como os mais incidentes (73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente), seguido do CCR (45 mil), pulmão (32 mil) e CG (21 mil). Para CE, são previstos quase 11 mil novos casos.

3. A realização desse projeto justifica-se pela elevada incidência e mortalidade dos cânceres colorretal, gástrico e de esôfago, que frequentemente são diagnosticados em estágios avançados, resultando em prognósticos desfavoráveis e altos custos para a saúde pública. A proposta visa desenvolver estratégias terapêuticas personalizadas por meio da identificação de biomarcadores capazes de prever respostas a terapias neoadjuvantes, otimizando abordagens cirúrgicas e terapêuticas menos invasivas. Espera-se reduzir a morbimortalidade, melhorar a sobrevida dos pacientes e promover uma gestão mais eficiente dos recursos de saúde pública, alinhando-se às necessidades urgentes de tratamento mais eficaz e equitativo.

4. O objetivo geral do projeto é desenvolver um fluxograma de abordagem terapêutica de tumores gastroesofágicos e colorretais que inclua biomarcadores preditores de resposta que auxiliem na determinação da conduta e desenvolvimento da terapia personalizada, com o intuito de otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes atendidos pelo SUS, promovendo a gestão eficiente dos recursos, auxiliando a decisão médica, e permitindo a seleção da terapia mais adequada a cada paciente. Os objetivos específicos conforme cada sítio estudado são:

Esôfago:

- Prever resposta patológica completa após o tratamento neoadjuvante para determinação de conduta: ressecção cirúrgica vs QRT definitiva exclusiva com preservação do órgão;
- Prever resposta patológica após o tratamento neoadjuvante (sítio primário, TRG; e linfonodal, ypN0) para determinação de conduta: extensão da linfadenectomia (torácica, tóraco-abdominal e abdominal);
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento.

Estômago:

- Caracterizar marcadores preditivos de resposta (sítio primário, TRG; e linfonodal, ypN0) para determinação de conduta: quimioterapia pré-operatória + gastrectomia; cirurgia de princípio; linfadenectomia seletiva e individualizada;
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento.

Colorretal:

- Prever resposta patológica completa após o tratamento neoadjuvante para determinação de conduta: seguimento ambulatorial com preservação de órgão, ressecção cirúrgica, ressecção menos extensa;
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento;
- Avaliar o microambiente tumoral, através de estudo da microbiota intratumoral e do transcriptoma, para avaliar as condições basais que poderão ser eventuais discriminadores da resposta à neoadjuvância.

5. Para a realização da pesquisa, será conduzido um estudo prospectivo, exploratório e unicêntrico que será realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Serão incluídos os seguintes pacientes, conforme sítio do tumor: i) 80 pacientes com CCR; ii) 60 pacientes com câncer gástrico; e iii) 60 pacientes com CE (incluindo CEC e adenocarcinoma).

6. A análise inicial do projeto foi realizada de acordo com o anexo LXXXVI da Portaria acima referida, tendo sido avaliados: justificativa, objetivos, metodologia, orçamento, cronograma, informações adicionais e anexos.

7. Para análise da proposta, a instituição proponente apresentou a cópia da portaria de credenciamento da instituição ao Pronon (SEI 0044056466) e os seguintes documentos: i) formulário de apresentação de projetos – anexo 3 (SEI 0044056362); ii) declaração de responsabilidade – anexo 4 (SEI 0044056593); iii) declaração de capacidade técnico-operativa – anexo 5 (SEI 0044056717); iv) declaração de anuência do gestor local do Sistema Único de Saúde (SEI 0044056768); v) declaração de comprometimento de submeter o projeto aos comitês regulatórios para apreciação ética antes de iniciar a execução da pesquisa (SEI 0044056960); vi) formulário de informações complementares para propostas que preveem a aquisição de equipamentos e materiais permanentes - anexo 7

(SEI 0044057856) e vii) orçamento e cotações dos insumos equipamentos solicitados (SEI 0044057342, 0044057659, 0044057702). Adicionalmente, a instituição enviou: i) declaração de cargos (SEI 0044057788); ii) Cronograma de trabalho (SEI 0044058036)

8. Buscando sanar dúvidas referentes à proposta submetida, foi realizada uma diligência (SEI 0044489187) solicitando à instituição esclarecimentos adicionais. A diligência foi respondida tempestivamente, de acordo com o preconizado no § 1º, do art. 48 da Portaria supracitada (SEI 0044489196). Ademais, a instituição encaminhou os seguintes documentos: a) plano de trabalho do projeto ajustado após questionamentos em diligência (SEI 0044489203); b) justificativa a respeito dos serviços de auditoria (SEI 0044489208); c) Anexo 7 corrigido após diligência (SEI 0044489211); d) cotações adicionais (SEI 0044489215); e e) planilhas orçamentárias ajustadas após diligência (SEI 0044489220 e 0044489222).

9. Para subsidiar a análise de mérito e relevância realizada pela área técnica do Departamento de Ciência e Tecnologia, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, do Ministério da Saúde (Decit/SECTICS/MS), a proposta foi enviada para avaliação externa por consultores *ad hoc*. Os consultores atuaram de modo independente e voluntário, assinando termos de confidencialidade e ausência de conflito de interesses. A partir das avaliações do Decit/SECTICS/MS e dos consultores, foi considerado que o estudo proposto é avaliado como altamente inovador, propondo o uso de metodologias multiômicas (genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, metagenômica e análise de infiltrado imune) integradas a técnicas de aprendizado de máquina. Essa abordagem permitirá identificar biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento quimio/radioterápico neoadjuvante e de recidiva para três tipos de câncer gastrointestinal: esôfago, estômago e colorretal. O projeto está bem delineado, com objetivos claros e metodologia consistente para alcançar os resultados esperados. O projeto possui alta relevância para o Sistema Único de Saúde (SUS) devido ao seu potencial de incorporar tecnologias inovadoras, como sequenciamento genético e biomarcadores acessíveis por métodos já utilizados no SUS (ex.: imunohistoquímica), reduzir custos com tratamentos ineficazes, ao identificar previamente pacientes que não responderão ao tratamento padrão e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, possibilitando o uso racional de recursos terapêuticos.

10. O orçamento informado pela instituição apresentou as despesas e as categorias dos gastos, conforme preconiza o art. 27 da portaria supracitada. A partir do detalhamento orçamentário do projeto, foi possível identificar a composição dos itens, que foram divididos em Despesas de Custeio (R\$ 7.026.867,00) e Despesas de Capital (R\$ 536.468,02). As Despesas de Custeio foram classificadas nas seguintes rubricas: a) *Serviços de Terceiros - Pessoa Jurídica (PJ)* (R\$ 480.000,00); b) *Recursos Humanos* (R\$ 1.214.053,09); c) *Auditoria* (R\$ 19.467,00); e d) *Materiais de Consumo* (R\$ 4.355.506,91). Já as Despesas de Capital foram compostas pelas seguintes rubricas: a) *Equipamentos e Material Permanente* (R\$ 402.630,96); e b) *Equipamentos de Informática* (R\$ 133.837,06). Inicialmente, foi solicitado um total de R\$ 7.834.609,02 (SEI 0044057342), no entanto, após a diligência, o valor foi reduzido para R\$ R\$ 7.563.335,02 (SEI 0044489203). Esta redução ocorreu devido a ajustes realizados na rubrica "Materiais de Consumo", totalizando uma redução de R\$ 271.274,00 no valor total do projeto. O detalhamento de cada rubrica encontra-se descrito a seguir:

- i. Em *Serviços de Terceiros – PJ*, foi solicitado o montante de R\$ 480.000,00, que corresponde a 6,35% do valor total solicitado para o projeto em tela, essa previsão orçamentária se refere a realização das análises de 1200 amostras pelas técnicas: a) Proteômica, por *ShotGun* (R\$ 300.000,00); e b) Metabolômica (R\$ 180.000,00). Foram apresentadas as cotações e justificativas para o quantitativo de amostras e valor solicitado foi considerado pertinente (SEI 0044057702e 0044489196), sendo assim aprovado o montante de R\$ 480.000,00 nessa rubrica.
- ii. Para a rubrica *Recursos Humanos* foi previsto o valor de R\$ 1.214.053,09, caracterizando 16,05% do valor total do projeto. Esse valor se refere a contratação 3 profissionais pelo regime de Recibo de Pagamento Autônomo (RPA) para os seguintes cargos: a) Monitor Pesquisa, pelo período de 36 meses, pelo valor mensal de R\$ 10.149,51, perfazendo o valor de R\$ 365.382,46 para o cargo; b) Enfermeiro de Pesquisa, por 32 meses e valor mensal de R\$ 8.190,56, atingindo a soma R\$ 262.098,02; e c) Pesquisador Júnior, com pagamento mensal de R\$ 10.139,83, pelo período de 32 meses, totalizando R\$ 324.474,59 para o cargo (SEI 0044057659). A instituição justificou a definição dos valores mensais a serem pagos como valores médios praticados na instituição para contratação sob o regime CLT e, como comprovação, foi apresentada a declaração de cargos da instituição (SEI 0044057788). Os cargos e os valores foram considerados consoantes com a parte científica do projeto, logo aprova-se para essa rubrica o valor de R\$ 1.214.053,09, conforme solicitado pela instituição.
- iii. Na rubrica *Bolsas*, foi solicitado R\$ 957.840,00 (12,66% do valor do projeto), para o pagamento pelo período de 32 meses de 6 bolsistas das seguintes categorias: a) 4 bolsistas de Treinamento Técnico TT- IV, com valor mensal de R\$ 4.320,00 e valor total de R\$ 552.960,00; e b) 2 bolsistas de nível de Doutorado, com valor de R\$ 6.326,25/mês, totalizando R\$ 404.880,00 para o período solicitado. A instituição apresentou como referência orçamentária os valores praticados pela Fapesp (SEI 0044508534) e, também, foi apresentada a qualificação exigida para a contratação dos bolsistas (SEI 0044489222), assim tendo em vista a documentação enviada e a pertinência com o escopo do projeto, o valor aprovado para Bolsas é de R\$ 957.840,00.
- iv. Para *Auditoria* a instituição apresentou a previsão orçamentária de R\$ 19.467,00 (0,26% do valor total solicitado para o projeto), composto por 3 auditorias no valor de R\$6.489,00/cada. A instituição apresentou a documentação necessária para a comprovação do valor solicitado (SEI 0044489208), e essa *Coordenação está de acordo* como a quantia solicitada para esse serviço.
- v. Na rubrica *Materiais de Consumo*, foi requerido R\$ 4.355.506,91, que corresponde a 57,59% do valor total solicitado. O valor solicitado é referente a necessidade de aquisição de materiais plásticos, reagentes e kits para a realização das coletas das amostras, das análises de exoma, de genômica e de transcriptômica. A instituição encaminhou todas as cotações e cartas de exclusividade para comprovar os valores apresentados de todos os itens (SEI 0044057702e 0044489215), ademais o valor para a rubrica reduzido em R\$ 271.274,00 em resposta à diligência (SEI 0044057342e 0044489220). Diante das informações fornecidas pela instituição o valor solicitado foi considerado pertinente sendo aprovado o montante de R\$ 4.355.506,91.
- vi. Para rubrica *Equipamentos e Material Permanente* foi requerido um valor de R\$ 402.630,96 (5,32% do valor total solicitado) para a aquisição de 1 unidade dos seguintes itens: a) Centrífuga IVD 5810 R - Eppendorf (R\$ 153.956,95); b) Freezer vertical, -30 °C - 690 L (R\$ 102.000,00); c) Refrigerador compacto - 340L (R\$ 45.000,00); d) Fluorômetro QUBIT – ThermoFischer (R\$ 36.229,65); e e) Espectrofotômetro NanoDrop One ND-ONE-W – ThermoFischer (R\$ 65.444,36). Considerando as informações e documentação fornecidas (SEI 0044057702, 0044057342e 0044489196) o valor aprovado para essa rubrica é R\$ 402.630,96.
- vii. *E na rubrica Equipamentos de Informática* foram solicitados recursos para a compra de: a) 2 Computadores (R\$ 14.228,00); b) 1 *Workstation* (R\$ 103.590,06); e c) 4 *Notebooks* (R\$ 16.100,00), que totaliza R\$ 133.837,06, correspondendo a 1,77% do valor total solicitado. Em relação aos itens descritos em a) e b), durante a análise não foi verificada a necessidade a quantidade solicitada, assim visando a razoabilidade no uso de recursos públicos, fica aprovada a compra de apenas 1 Computador (R\$ 7.114,00) e 2 *Notebooks* (R\$ 8.050,00). Cabe ressaltar que as especificações do item aprovados estão na planilha de detalhamento orçamentário (SEI 0044489220) e foi apresentada documentação adequada para a comprovação dos valores solicitados (SEI 0044057702). O valor total aprovado para essa rubrica passa a ser R\$ 118.673,06.

O orçamento total solicitado no projeto, pós-diligência, está detalhado no quadro abaixo:

| DESCRIÇÃO                              | ORÇAMENTO SOLICITADO (R\$) | ORÇAMENTO APROVADO (R\$) | % SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJE |
|--|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>DESPESA DE CUSTEIO</b>              | <b>7.026.867,00</b>        | <b>7.026.867,00</b>      | <b>5</b>                       |
| Serviço de Terceiros - Pessoa Jurídica | 480.000,00                 | 480.000,00               |                                |
| Recursos Humanos                       | 1.214.053,09               | 1.214.053,09             | 1                              |
| Bolsas                                 | 957.840,00                 | 957.840,00               | 1                              |
| Auditoria                              | 19.467,00                  | 19.467,00                |                                |
| Material de Consumo                    | 4.355.506,91               | 4.355.506,91             | 5                              |
| <b>DESPESA DE CAPITAL</b>              | <b>536.468,02</b>          | <b>521.304,02</b>        |                                |
| Equipamentos e Material Permanente     | 402.630,96                 | 402.630,96               |                                |
| Equipamentos de Informática            | 133.837,06                 | 118.673,06               |                                |
| <b>PREVISÃO TOTAL</b>                  | <b>7.563.335,02</b>        | <b>7.548.171,02</b>      | <b>10</b>                      |

11. O orçamento apresentado está de acordo com o escopo do projeto e os parâmetros de apresentação do orçamento foram baseados em valores de mercado e Sistema de Informação e Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS (SIGEM).
12. No que tange à destinação dos equipamentos adquiridos durante o projeto, a instituição deverá seguir o que determina o art. 38 do Anexo LXXXVI da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 05, de 28 de setembro de 2017.
13. Conforme preconizado no art. 82, 86 e 87 do Anexo LXXXVI da portaria supracitada, qualquer alteração no plano de trabalho deve ser submetida à apreciação do órgão do Ministério da Saúde competente. Destaca-se ainda que o uso de rendimentos, decorrentes da aplicação dos recursos do projeto em mercado financeiro, também está sujeito às mesmas condições de prestação de contas exigidas para os recursos incentivados.
14. Cabe salientar que as faturas, recibos, notas fiscais, cheques emitidos e quaisquer outros documentos abrangidos por este artigo deverão conter a discriminação dos serviços contratados e dos produtos adquiridos, o número de registro no SIPAR e o nome do projeto, conforme preconiza § 1º do art. 95 do Anexo LXXXVI da Portaria que regulamenta o Programa.
15. Observa-se que o objeto do projeto é condizente com a expertise do grupo de pesquisa e está em consonância com as linhas de cuidado prioritárias ao SUS. No entanto, vale destacar que a instituição deve atentar aos critérios de economicidade e o uso racional de recursos públicos e isso deve estar comprovado na submissão dos relatórios de prestação de contas. Além disso, o projeto deverá ser executado seguindo o preconizado nas Resoluções da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e nas demais legislações vigentes relacionadas às exigências éticas e sanitárias em pesquisa, quando aplicável.
16. Ante o exposto, o Departamento de Ciência e Tecnologia recomenda a **APROVAÇÃO** do projeto "OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes com câncer do Trato Gastrointestinal", no valor de **R\$ 7.548.171,02** (sete milhões quinhentos e quarenta e oito mil reais e cento e setenta e um reais e dois centavos), baseado nos termos dispostos na legislação vigente.

É o parecer.

OLÍVIA LAQUIS DE MORAES  
Consultora Técnico-Científica  
COPP

MILENE APARECIDA ANDRADE  
Consultora Técnico-Financeira  
COPP

De acordo. À Diretora para conhecimento e acolhimento do presente parecer.

JÉSSICA DA SILVA RODRIGUES  
Coordenadora de Gestão de Programas de Pesquisa  
COPP

DENISE LINS DE SOUZA  
Coordenadora-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde  
CGFPS

De acordo. Ao Secretário para conhecimento e aprovação do presente parecer.

MONICA FELTS DE LA ROCA SOARES  
Diretora do Departamento de Ciência e Tecnologia  
DECIT

De acordo. Encaminhe-se ao Departamento de Cooperação Técnica e Desenvolvimento em Saúde - Decoop/SE, para conhecimento e providências decorrentes.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA  
Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde  
SECTICS



Documento assinado eletronicamente por **Monica Felts de La Roca Soares, Diretor(a) do Departamento de Ciência e Tecnologia**, em 25/11/2024, às 05:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denise Lins de Sousa, Coordenador(a)-Geral de Fomento à Pesquisa em Saúde**, em 25/11/2024, às 09:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jessica da Silva Rodrigues, Coordenador(a) de Gestão de Programas de Pesquisa**, em 25/11/2024, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Olivia Laquis de Moraes, Consultor(a) Técnico(a)**, em 25/11/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Milene Aparecida Andrade, Consultor(a) Técnico(a)**, em 25/11/2024, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).





Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Grabois Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde**, em 29/11/2024, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0044528047** e o código CRC **8449C209**.

Coordenação de Gestão de Programas de Pesquisa - COPP  
SRTVN 701, Lote D Via W3 Norte, Edifício PO 700, 5º Andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040  
Site - [saude.gov.br](http://saude.gov.br)

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

#### A - INFORMAÇÕES DA INSTITUIÇÃO



|  |  |   |                       |
|--|--|---|-----------------------|
| <b>Programa:</b> <input checked="" type="checkbox"/> PRONON [ ] PRONAS/PCD   |  | <b>Portaria de credenciamento: nº e data:</b><br>PORTARIA 669, de 28/08/2013. |                       |
| <b>Razão Social: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Fundação Faculdade de Medicina (ICESP/FFM).</b>                      |  |   |                       |
| <b>CNPJ: 56.577.059/0006-06.</b>   |  | <b>Agência Bancária do Banco do Brasil*:</b>                                  |                       |
| <b>Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 251.</b>   |  |   |                       |
| <b>Bairro: Cerqueira César.</b>  |  | <b>Município: São Paulo.</b>  |                       |
|  |  | <b>UF: SP.</b>  |                       |
| <b>CEP: 01246-000.</b>   |  | <b>Fone: (11) 3893-2727.</b>  |                       |
| <b>E-mail: <a href="mailto:icesp.direx@hc.fm.usp.br">icesp.direx@hc.fm.usp.br</a> e <a href="mailto:ffm@ffm.br">ffm@ffm.br</a></b> |  |   | <b>CNES: 6123740.</b> |
| <b>Dirigente: Dr. Arnaldo Hossepian Salles Lima Júnior.</b>  |  |   |                       |
| <b>Procurador (se aplicável): Não se aplica.</b>   |  |   |                       |

\*Campo não obrigatório

#### B - DO PROJETO

|   |
|---|
| <b>B.1 - INFORMAÇÕES GERAIS DO PROJETO</b>  |
| <b>2.1 Título do Projeto: OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes com câncer do Trato Gastrointestinal.</b> |
| <b>2.2 Valor total do Projeto: R\$ 7.834.609,02</b>   |
| <b>2.3 Prazo de execução (em meses): 36 meses.</b>  |

|   |
|---|
| <b>B.2 - DA(S) AÇÕES E SERVIÇOS DE ONCOLOGIA E REABILITAÇÃO</b>   |
| De acordo com os artigos 5º e 9º desta Portaria, registrar o campo de atuação pretendido. Assinalar apenas uma única opção. |
| <input type="checkbox"/> Prestação de serviços médico-assistenciais;  |
| <input type="checkbox"/> Formação, treinamento e aperfeiçoamento de recursos humanos em todos os níveis;                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Realização de pesquisas clínicas, epidemiológicas e experimentais.                      |

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

**B.3 - ÁREA(S) PRIORITÁRIA(S) DO PRONON (De acordo com o artigo 6º)**

**VII** - Realização de pesquisa e desenvolvimento de inovações, tecnologias e/ou produtos para prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de câncer; (Origem: PRT MS/GM 1550/2014, Art. 6º, VII).

**B.4 - INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Descrição do projeto:**

**a) Informações gerais do projeto:**

**a.1) Título do projeto: OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes com câncer do Trato Gastrointestinal.**

a.2) Pesquisador principal, com a identificação do nome, telefone e e-mail:

**Nome:** Ulysses Ribeiro Junior

**Telefone:** (11) 3893-2574

**E-mail:** ulysses.ribeiro@hc.fm.usp.br

a.3) Valor total do projeto: **R\$ 7.834.609,02**

a.4) Período de execução: **36 meses.**



**b) Informações específicas do projeto.**

b.1) Submeter protocolo de pesquisa com:

**1. INTRODUÇÃO**

Em todo o mundo, cerca de 18,1 milhões de casos novos de câncer (excluindo o câncer de pele não melanoma) e quase 9,8 milhões de mortes por câncer ocorreram em 2020.<sup>1</sup>

Considerando os tumores do trato gastrointestinal (TGI), os cânceres colorretal (CCR) (10%), de estômago (CG) (5,6%) e esôfago (CE) (3,1%), ocupam o terceiro, quinto e sétimo lugar em incidência, respectivamente. Em relação à mortalidade, o CCR (9,4%) representa a segunda principal causa de morte, seguido do CG (7,7%) em quarto lugar, e o CE (5,5%) em sexto lugar.<sup>1</sup>

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

No Brasil, excetuando o câncer de pele não melanoma, são esperados 483 mil casos novos de câncer para o triênio 2023-2025. Os cânceres de mama e o de próstata permanecem como os mais incidentes (73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente), seguido do CCR (45 mil), pulmão (32 mil) e CG (21 mil). Para CE, são previstos quase 11 mil novos casos. <sup>2</sup>

Essas estatísticas, em parte, se justificam pelo diagnóstico geralmente tardio da doença. Em nosso meio, os TGI são diagnosticados em sua grande maioria em estágio avançado da doença, muitas vezes apresentando-se com metástases loco-regionais e a distância, traduzindo prognóstico desfavorável. <sup>3-6</sup>

Portanto, uma vez estabelecido o diagnóstico de câncer, a mais urgente e temida questão a ser considerada é se a doença é localizada ou se já houve disseminação para linfonodos regionais, ou mesmo para órgãos à distância. Esse temor é perfeitamente justificado, uma vez que a despeito dos grandes progressos no diagnóstico precoce, em novas técnicas cirúrgicas, nos cuidados a pacientes portadores de câncer e mesmo em terapias adjuvantes – locais ou sistêmicas – a maior parte das mortes destes pacientes resulta do crescimento inevitável de metástases que são resistentes às medidas terapêuticas convencionais. A excisão cirúrgica do tumor primário, mesmo em estágio precoce, pode não ser curativa em certo número de pacientes, porque no momento da ressecção cirúrgica a disseminação da doença através de metástases regionais ou a distância já pode ter ocorrido.

A pesquisa em câncer tem focado tanto no desenvolvimento de novas terapias para neoplasias tardias e agressivas, quanto na investigação de ferramentas que possibilitem a redução da morbimortalidade do câncer através do diagnóstico precoce. A avaliação de parâmetros moleculares junto à identificação de fatores de risco tem sido útil para esclarecer a carcinogênese e auxiliar a determinação de marcadores prognósticos em vários tipos de tumores, incluindo as neoplasias do aparelho digestivo. Esta abordagem pode potencialmente refletir na determinação de condutas e incrementar a terapia oncológica. Se identificarmos parâmetros relacionados à incidência e progressão da doença, poderíamos permitir uma melhor abordagem, melhora na





**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



sobrevida – ou mesmo a cura – de pacientes com tumores no aparelho digestivo. Pacientes diagnosticados em estádios menos avançados poderiam ser passíveis de abordagens menos invasivas, tais como ressecção endoscópica e procedimentos cirúrgicos menos estendidos. Por outro lado, alguns pacientes poderiam se beneficiar de terapias neoadjuvantes e ressecções cirúrgicas mais amplas como componentes da estratégia terapêutica, de modo a aumentar as chances de curabilidade da doença.

Os recentes avanços no sequenciamento genômico e em bio-informática permitiram decifrar a assinatura genômica de grande número de cânceres humanos. Sabe-se atualmente que cada tipo de câncer apresenta um conjunto de alterações genéticas e epigenéticas que os diferenciam inequivocamente das células normais. Desta forma, tais alterações constituem a base conceitual para a nova geração de biomarcadores altamente específicos para identificação de pacientes com cânceres pré-sintomáticos, o que leva à possibilidade de diagnóstico precoce; e para monitoramento/evolução dos pacientes, por meio de biomarcadores prognósticos e relacionados à agressividade tumoral. Entretanto, destaca-se ainda a necessidade de se identificar estes biomarcadores em amostras biológicas passíveis de coleta não invasiva ou pouco invasiva, tais como fluidos biológicos, sangue, saliva e biópsias endoscópicas, onde se pressupõe que o número de alterações-alvo nestes materiais esteja presente em baixa quantidade – o que implica no desenvolvimento de tecnologia com sensibilidade suficiente para detectá-las.



No caso dos tumores localmente avançados, tratamentos multimodais (TMM) – associando quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e a cirurgia – têm incrementado a sobrevida dos pacientes com CCR, CE e CG, proporcionando aumento significativo da sobrevida global e diminuindo as taxas de recidiva.<sup>7-12</sup> Isso se faz importante não só no prognóstico do paciente, mas também tem impacto no tratamento do câncer como um todo, uma vez que a recorrência e a doença metastática são a principal causa de falha no tratamento de pacientes com câncer, e fatores que contribuem para a morbidade e mortalidade desses pacientes.<sup>7-12</sup>

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

O benefício do TMM para o câncer gastroesofágico e CCR foi demonstrado em uma série de estudos randomizados, sendo hoje o tratamento padrão para as neoplasias localmente avançadas.<sup>13</sup> No caso do CCR e do CE, regimes neoadjuvantes ou perioperatórios com QRT são preferencialmente a abordagem de escolha.<sup>14, 15</sup> Já no CG, embora a QT adjuvante seja adotada com frequência, há uma crescente indicação de regimes de QT perioperatória, devido à baixa adesão dos pacientes ao tratamento após a cirurgia.<sup>16, 17</sup>

Entretanto, um problema comum a todos esses tumores é identificar qual paciente terá benefício ou não do tratamento. Sabe-se que as taxas de resposta à QRT são variadas mesmo em pacientes com o mesmo tipo histológico e estágio de tumor, e que parte deles não respondem ao tratamento.<sup>18-22</sup>

Um dos grandes desafios no tratamento desses tumores e que contribui para essas diferenças observadas nas taxas de resposta é a heterogeneidade biológica das células tumorais. Essa heterogeneidade é caracterizada por um espectro de diferentes alterações genéticas, bioquímicas, imunológicas e biológicas, tais como receptores de superfície celular, morfologia celular, propriedades de crescimento, sensibilidade aos diversos agentes terapêuticos, assim como na habilidade em invadir estruturas ou produzir metástases à distância.<sup>23-25</sup> Assim, pelos exames diagnósticos atualmente disponíveis na rotina, não somos capazes de determinar quais pacientes realmente teriam benefício da QT neoadjuvante (nQT), qual esquema seria o ideal, ou aqueles que em que a abordagem cirúrgica de princípio talvez seja a melhor opção. Ou mesmo, identificar aqueles pacientes com potencial de resposta, especialmente sistêmica, para auxiliar na escolha do procedimento cirúrgico ideal, evitando ressecções linfonodais mais amplas que aumentam as taxas de morbimortalidade, e que, conseqüentemente para o sistema de saúde refletem em aumento de uso de UTI, prolongamento de internação, reoperações, reinternações e, ainda, retardam o início da quimioterapia (QT) após a cirurgia, muitas vezes com desistência do paciente em continuar o tratamento. Adicionalmente, um problema subsequente da ausência de preditores de resposta que auxiliem na tomada de decisão e de crescente debate no meio médico consiste em definir a abordagem ideal após a neoadjuvância, uma vez que a adoção de

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

protocolos conservadores conhecidos como *Watch and Wait* (WW) ganharam popularidade crescente para pacientes diagnosticados com CCR localmente avançado e resposta clínica presumida completa após QRT neoadjuvante (nQRT), cuja base científica para esta abordagem, aceita hoje mundialmente, foi proveniente de estudo realizado pioneiramente em nossa Instituição.<sup>26</sup> Mesmo no CEC de esôfago, nos pacientes encaminhados à QRT definitiva, a identificação correta do paciente com resposta completa identificaria aqueles que podem permanecer em monitoramento, sem necessidade de ressecção cirúrgica, e aqueles que devem ser submetidos à cirurgia de resgate.

Sabe-se que o diagnóstico correto e oportuno é a base para qualquer terapia, onde o estágio exato e as características histopatológicas do tumor determinam o tratamento apropriado. O estágio clínico dos tumores de TGI é geralmente determinado por uma combinação de diferentes exames, tais como tomografia computadorizada (TC), endossonografia, ultrassonografia endoscópica, tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), além de endoscopia digestiva alta (EDA) ou colonoscopia com biópsia. Entretanto, os exames clínicos após a neoadjuvância não são capazes de confirmar a resposta ao tratamento, de modo que a resposta clínica completa (cRC) nem sempre é acompanhada da resposta patológica completa (cRP), ou mesmo garantir que houve regressão tumoral nos linfonodos anteriormente acometidos – fator prognóstico mais importante nos tumores do TGI.<sup>18, 27-33</sup> Adicionalmente, embora os estudos em geral examinem a resposta tumoral radiológica pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST),<sup>34</sup> sabemos que nem todos os pacientes respondem do mesmo modo ao tratamento, e o RECIST nem sempre é consistente com regressão histopatológica e com o prognóstico.

Tendo em vista que os tumores do TGI são frequentes em nosso meio e apresentam ainda alta taxa de mortalidade e grande repercussão na saúde pública, justifica-se a realização deste estudo com objetivo de traçar estratégias terapêuticas mais eficazes à doença. Uma vez que todas essas entidades tumorais têm em comum que apenas o estágio TMM é usado rotineiramente para prever as taxas de sobrevida, definir biomarcadores de resposta pode permitir que a QRT e a



## Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



cirurgia fossem adaptadas às características individuais do paciente e do tumor – a chamada “medicina personalizada” - de modo a aperfeiçoar resultados de tratamento e melhorar o prognóstico ainda desfavorável dos tumores digestivos.

### 1.1. Câncer de Esôfago

Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de esôfago (CE) ocupa a 13ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, sendo as taxas de incidência mais elevadas observadas na Região Sul. Em termos de mortalidade, ocorreram em 2020, no Brasil, 8.307 óbitos por CE, correspondendo a 3,92 mortes por 100 mil indivíduos. O número estimado de casos novos de CE para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 10.990 casos, correspondendo ao risco estimado de 5,07 por 100 mil habitantes, sendo 8.200 casos em homens e 2.790 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 7,76 casos novos a cada 100 mil homens e 2,49 a cada 100 mil mulheres.<sup>2</sup>

O CE pode ser classificado em dois principais subtipos histológicos, sendo eles o carcinoma espinocelular (CEC) e o adenocarcinoma (AE). O primeiro é decorrente do revestimento epitelial escamoso estratificado do esôfago, característico da sua mucosa normal, acomete os segmentos médio e inferior do órgão em mais de 80% dos casos e é o tipo predominante em todo o mundo, tendo maior prevalência no Leste Asiático, África Oriental e Meridional e Sul da Europa. Já o AE, afeta as células glandulares colunares que substituem o epitélio escamoso e tendem a surgir no esôfago distal.<sup>1, 35</sup> O Esôfago de Barrett, uma transformação metaplásica da mucosa escamosa normal do esôfago a um revestimento colunar é um precursor já bem estabelecido do AC esofágico, representando um risco para os pacientes que apresentam essa comorbidade 30 a 40 vezes maior de desenvolver esse subtipo histológico. Diferente do CEC, o AE é mais prevalente na América do Norte e outras partes da Europa.<sup>1</sup>

O tratamento do CE é complexo e apresenta uma variabilidade considerável entre países e centros. Possui como base do tratamento a esofagectomia, um procedimento cirúrgico de alta complexidade e altamente invasivo que está associado a altas taxas de morbimortalidade e



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



recorrências, além de possíveis prejuízos à qualidade de vida dos pacientes devido aos sintomas pós-operatórios, como perda de apetite, saciedade precoce, disfagia, aspiração e refluxo.<sup>36</sup> Portanto, alternativas de tratamento menos invasivas à esofagectomia vêm sendo procuradas. Sabe-se que somente 61,6% das esofagectomias realizadas no mundo não apresentam complicações pós-operatórias. Portanto, estratégias cirúrgicas que possam minimizar complicações pós-operatórias, como uma linfadenectomia mais restrita, caso o paciente sabidamente tenha uma excelente resposta ao tratamento neoadjuvante, pode trazer melhores resultados da sobrevida desses pacientes.<sup>15, 36</sup>

Dados do estágio clínico permitem definir a abordagem terapêutica inicial do CE, visto que a extensão da doença, bem como o estado geral do paciente, atenda aos critérios de elegibilidade para a ressecção cirúrgica.<sup>37</sup> Em geral, os pacientes com doença localmente avançada são candidatos potenciais ao TMM, com neoadjuvância seguido de cirurgia.<sup>15, 37</sup> Quando um paciente é diagnosticado com câncer de esôfago localmente avançado, ele frequentemente passa por exames de estágio e uma avaliação clínica multidisciplinar para determinar se é candidato à terapia trimodal ou se deve receber quimiorradioterapia definitiva. Essa avaliação geralmente inclui medidas subjetivas e objetivas do estado de saúde e se destina a estratificar os pacientes para cirurgia, identificando idealmente aqueles para quem uma esofagectomia pode ser um empreendimento de alto risco e proibitivo. Essa avaliação inclui o histórico e do estado físico e funcional, bem como qualquer teste de função cardiovascular e pulmonar adicional indicado.<sup>15, 37</sup> Apesar da avaliação pré-operatória, a esofagectomia é uma operação que acarreta taxa de morbidade entre 15-40% e uma taxa de mortalidade geralmente inferior a 5%, mas ocasionalmente até 10%.<sup>36</sup>

Sabendo-se que parte significativa das complicações do CE está relacionada à história natural da doença, é de grande importância ter conhecimento de fatores como o comportamento do tumor, envolvimento linfonodal, presença de metástases à distância e invasão tumoral local, para escolher a melhor abordagem terapêutica e o manejo do paciente.<sup>12, 37, 38</sup> Um estudo na população brasileira demonstrou que em pacientes com CEC de uma topografia mais proximal



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



(esôfago médio e distal) é muito comum a invasão das vias aéreas, o que já se deve alertar para possíveis problemas respiratórios nesses pacientes e evitar maiores complicações.

Importantes ensaios clínicos avaliaram a resposta de pacientes com CE à terapia neoadjuvante, dentre eles o ensaio CROSS, o qual demonstrou sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) significativamente melhor entre os pacientes com CE localmente avançado ou de junção esofagogástrica (JEG) ressecáveis que foram submetidos ao tratamento com QRT baseado em carboplatina e paclitaxel seguido de cirurgia, em comparação com aqueles tratados apenas com cirurgia.<sup>39, 40</sup> Além disso, o estudo apresentou também redução no risco relativo de mortalidade, e taxa de cRP de 29%. Além disso, a taxa de cRP foi significativamente maior entre os pacientes com CEC comparado aos pacientes com adenocarcinoma (49% vs 23%,  $p=0,008$ ).<sup>39, 40</sup>

O estudo FLOT trouxe também evidências significativas para QT perioperatória no adenocarcinoma de esôfago inferior e JEG, em comparação com a cirurgia isolada. Esse ensaio clínico utilizou regime perioperatório de Fluoruracila, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel (FLOT) demonstrando diminuição do tamanho e estágio do tumor e melhora significativa da SG e livre de progressão (SLP) para essa modalidade terapêutica.<sup>69,70</sup> Assim, os avanços no tratamento neoadjuvante juntamente com os resultados promissores dos importantes ensaios clínicos avaliando a sobrevida global, têm levado os oncologistas a usarem predominantemente essa estratégia de tratamento para pacientes com CE localmente avançado. A nQRT tem sido o padrão de tratamento no contexto de uma estratégia de tratamento curativo do CE localmente avançado, sendo associada à melhora da SG e SLD neste grupo.<sup>12, 15, 37</sup> Para tanto, o entendimento da resposta à terapia neoadjuvante, inclusive nos linfonodos,<sup>42, 43</sup> possibilita uma análise da melhor estratégia individual, adequando-a à proposta do tratamento cirúrgico.<sup>19, 20, 44,</sup>

<sup>45</sup>

Existe atualmente uma área de controvérsia no tratamento do CE para pacientes que apresentam uma aparente cRC após QRT de indução.<sup>46</sup> O tratamento padrão é oferecer a esses pacientes uma esofagectomia, mas cada vez mais há interesse tanto do paciente quanto do profissional





**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



para vigilância ativa com as chamadas “esofagectomias de resgate” para recorrência local como um paradigma de tratamento alternativo.<sup>15, 37, 46, 47</sup> A via padrão é também comumente debatida para os pacientes com adenocarcinoma Siewert I e II que apresentam resposta aparentemente completa à QRT de indução.<sup>9, 37, 46, 47</sup> Evidências apoiam o reestádio após a terapia neoadjuvante para descartar o desenvolvimento de intervalo de metástases distantes antes de se comprometer com a ressecção cirúrgica mais arriscada e mórbida.<sup>27, 47-50</sup> No entanto, a predição da resposta patológica ao tratamento neoadjuvante com o PET-CT permanece controverso, uma vez que a sensibilidade do PET-CT em detectar a resposta terapêutica é variável na literatura (entre 61,8% e 93%), onde a inflamação tecidual local após a RT pode contribuir para essa diferença.<sup>27, 48, 51, 52</sup> Portanto, a cRC ainda é somente sugestiva de uma cRP, mas não há correlação perfeita, pois nenhuma modalidade diagnóstica de estágio atual pode excluir definitivamente a presença de doença microscópica residual.<sup>19, 20, 45</sup>

Existem, por sua vez, fatores que influenciam o resultado da sobrevida no CE submetido à nQRT que precisam ser compreendidos com urgência.<sup>12, 19, 20</sup> O papel da resposta patológica à nQRT pode ser um componente clinicamente significativo, fornecendo informações úteis para a previsão do resultado do tratamento, padrões de recorrência da doença, esclarecendo as decisões de tratamento adicionais.<sup>19, 20, 45</sup> Recentemente, a pRC após nQRT para o CE têm recebido muita atenção, servindo de desfecho primário em estudos randomizados como o NEOSCOPE, que avaliou dois regimes diferentes de nQRT.<sup>53</sup> Entretanto, as taxas de cRP alcançadas em pacientes com CE ainda são bastante variadas, podendo chegar a até 50% dos casos, embora esse resultado favorável seja relatado na faixa de 20 a 30% dos pacientes, sendo geralmente associado à melhora da sobrevida geral.<sup>19, 54, 55</sup>

Uma vez que estudos demonstram que a cRP após nRCT em pacientes com CE localmente avançado prevê taxas significativamente mais altas de sobrevida e, no geral, bons resultados de tratamento, a mesma, se identificada previamente à cirurgia através de marcadores auxiliares poderia contribuir na definição de opções futuras de tratamento. Apesar dos avanços no conhecimento das características moleculares do CE,<sup>23</sup> e de estudos que investiguem o

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

monitoramento do tratamento através de técnicas como a biópsia líquida,<sup>56</sup> evidências de marcadores que possam prever a resposta à terapia são ainda necessárias para que seja possível investigar as chances de mudar procedimentos cirúrgicos para evitar ou retardar o risco de recidiva e complicações relacionadas à cirurgia, ou ressecções extensas que resultem em morte perioperatória ou morbidade debilitante ou, alternativamente, não prolongue a sobrevida em relação ao que seria obtido com uma ressecção menos ampla.

## **1.2. Câncer Gástrico**

O câncer gástrico (CG) é uma neoplasia de distribuição global, representando a quarta causa de morte por câncer no mundo. Estima-se que em 2020 ocorreram 1.089.103 novos casos e 768.793 mortes em todo o mundo por câncer gástrico, representando 5,6% e 7,7% entre todos os tipos de câncer, respectivamente.<sup>1</sup>

No Brasil, a estimativa para 2023 aponta que ocorrerão 21.480 mil novos casos de câncer de estômago, sendo 13.340 em homens e 8.140 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 9,51 a cada 100 mil homens e 4,92 para cada 100 mil mulheres.<sup>2</sup>

O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, correspondendo a mais de 90% dos casos. Assim como outros tipos de câncer, o CG é resultado de múltiplas interações entre fatores genéticos e ambientais que atuam na sua etiologia. Entre os fatores de risco conhecidos, destacam-se fatores relacionados à dieta, tabagismo, consumo de álcool, agentes infecciosos (*Helicobacter pylori* e vírus Epstein Barr); além de fatores genéticos, como histórico familiar de CG e mutações no gene CDH1 (que codifica a proteína E-caderina).<sup>57-59</sup>

O prognóstico e o tratamento do CG são definidos de acordo com a localização e estágio do tumor, a existência de metástases e número de linfonodos (LNs) acometidos e ressecados.<sup>59, 60</sup> A ressecção cirúrgica permanece a principal opção terapêutica com possibilidade de cura, sendo a gastrectomia associada à linfadenectomia D2 o padrão ouro no tratamento do CG, diminuindo o risco de recidiva, e consequentemente proporcionando melhor sobrevida ao paciente. Em



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



estádios menos avançados, 90% dos casos são curáveis apenas com a cirurgia.<sup>60</sup> Entretanto, o prognóstico do CG, de modo geral, se mantém desfavorável devido à apresentação geralmente tardia da doença, uma vez que o diagnóstico na maioria dos casos ocorre em estádios avançados, aumentando a chance de metástase e risco de recorrência.<sup>60</sup>

Apesar da melhor compreensão do comportamento do CG através de suas características biológicas e moleculares,<sup>24, 61, 62</sup> e dos avanços no tratamento cirúrgico, incluindo técnicas minimamente invasivas, a recorrência da doença ainda é a principal causa de morte no CG.<sup>3, 63-67</sup> Assim, propôs-se a partir de resultados obtidos em diversos estudos randomizados, a adoção de TMM com a intenção de melhorar o prognóstico do CG. Abordagens neoadjuvantes, perioperatórias, ou adjuvantes, incluindo a QT e/ou QRT, estão cada vez mais sendo associadas ao tratamento cirúrgico.<sup>17, 60</sup>

Como mais da metade dos pacientes com CG não consegue completar o tratamento quimioterápico proposto, tem crescido a preferência por abordagens pré-operatórias (a qual engloba a neoadjuvância e perioperatória).<sup>16, 17</sup> Nesse sentido, a QT pré-operatória tem como objetivos aumentar a taxa de ressecção R0, diminuir o estágio do tumor (downstaging patológico), fornecer um tratamento precoce para doença micrometastática, diminuir a taxa de recorrência, e aumentar a sobrevida.<sup>10, 11, 68</sup>

O estudo MAGIC (2006) foi o primeiro e o maior estudo clínico randomizado de Fase III bem-sucedido que avaliou a QT perioperatória no CG. Nele, randomizou-se 503 pacientes para tratamento cirúrgico isolado (n=253) ou para QT perioperatória (n=250), que consistia em três ciclos pré-operatórios de ECF (Epirrubicina, Cisplatina e 5-Fluorouracil), e três ciclos pós-operatórios.<sup>41</sup> O estudo demonstrou aumento na taxa de ressecção R0, redução na profundidade de invasão tumoral (T1/T2: 52% vs. 37%) e menor incidência de metástase linfonodal (N0/N1: 84% vs. 71%) no grupo QT em comparação ao grupo cirurgia isolada. Além disso, o tratamento perioperatório proporcionou aumento na sobrevida global em 5 anos (36% vs. 23%, p=0,009) e na sobrevida livre de progressão comparado à cirurgia isolada.<sup>41</sup>



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Recentemente, o estudo FLOT4 avaliou a QT perioperatória com ECF (Epirrubicina, Cisplatina e Fluoruracila) ou ECX (Epirrubicina, Cisplatina e Capecitabina) comparado ao regime FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatina e Docetaxel).<sup>69,70</sup> Foram inicialmente randomizados 716 pacientes, sendo 360 para o braço ECF/ECX e 356 para o braço FLOT. Em relação à localização, 55,6% dos pacientes tinham tumores de esôfago/JEG. O grupo FLOT apresentou maior proporção de tumores estágio ypT1 (25% vs. 15%;  $p < 0,001$ ), e taxa de ressecção R0. A taxa de cRP no braço FLOT foi de 16%, demonstrando também um ganho de sobrevida de 15 meses em comparação ao braço controle. Assim, a QT com FLOT se mostrou efetiva como terapia perioperatória, melhorando a sobrevida geral em pacientes com adenocarcinoma gástrico e esofagogástrico, comparado ao esquema perioperatório com ECF/ECX.<sup>69,70</sup>

Apesar do estabelecimento da QT pré-operatória como opção de tratamento no CG, a identificação de pacientes com risco de recidiva após o tratamento cirúrgico permanece um desafio. Mesmo com o TMM, muitos pacientes submetidos à gastrectomia apresentarão recidiva, falecendo pela doença.<sup>71</sup> Um estudo multicêntrico recente demonstrou que mais de um terço dos pacientes com CG (36.8%) tratados com pelo menos um ciclo de QT pré-operatória seguido de gastrectomia com intenção curativa ainda apresenta recidiva.<sup>72</sup>

Outro aspecto também relevante é que no CG poucos casos demonstram resposta significativa à QT, e a cRP é pouco frequente, variando nos estudos de 0 a 16%.<sup>69,73</sup> Em estudo realizado em nosso Serviço, a taxa de cRP foi de 3,2%.<sup>18</sup> A maior parte dos pacientes apresenta ainda pouca ou nenhuma resposta,<sup>74 75</sup> e mais de 60% dos casos apresentam ainda mais de 50% de tumor viável remanescente.<sup>73</sup> Assim, questões de qual paciente terá benefício do tratamento neoadjuvante ou aqueles em que a cirurgia de princípio seria a melhor estratégia, qual seria o melhor tipo de regime e drogas, ciclos de tratamento, e critérios de extensão cirúrgica ideal com base na resposta observada após a QT, principalmente a resposta/regressão observada nos linfonodos, ainda não são claros.<sup>18, 76-78</sup>



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Assim como no CE, avaliar a resposta – especialmente a regressão linfonodal após nQT - é crucial para determinar a sobrevida no CG, e os métodos de imagem são insuficientes para confirmar a presença de metástase nos LNs.<sup>42, 43, 77, 78</sup> Os pacientes com CG localmente avançado frequentemente apresentam metástases linfonodais na progressão da doença, sendo um dos fatores mais relevantes que alteram o prognóstico.<sup>74,79</sup> A importância das metástases linfonodais é fundamentada principalmente pela literatura japonesa, que demonstra resultados cirúrgicos melhores com a dissecação linfonodal D2 (retirada dos linfonodos ao nível do tronco dos principais vasos que irrigam o estômago).<sup>60</sup> Alguns autores, no entanto, referem maior morbidade e mortalidade com a dissecação linfonodal extensa.<sup>80</sup> Assim, identificar marcadores associados a uma resposta principalmente linfonodal poderia auxiliar na adoção de linfadenectomias menos extensas em grupos selecionados, como em pacientes com idade avançada e com presença de comorbidades, que, como já visto em estudo realizado no Serviço apresentam maior risco cirúrgico e complicações pós-operatórias elevadas.<sup>81-83</sup>

Em síntese, para alcançar melhores resultados oncológicos, é crucial distinguir de antemão os pacientes que provavelmente se beneficiarão da terapia neoadjuvante daqueles que não o farão. O subtipo histológico segundo a classificação de Lauren pode desempenhar um papel importante nessa associação, onde alguns estudos demonstram que em pacientes com tumor do tipo difuso, com células em anel de sinete, a quimioterapia neoadjuvante não é associada a uma sobrevida mais longa em comparação com a cirurgia isolada, em oposição a pacientes com tumores intestinais, nos quais a quimioterapia neoadjuvante leva a um benefício de sobrevida relevante.<sup>84-86</sup>

Ainda, estudos mostram que alguns pacientes com base nas suas características moleculares respondem diferentemente ao tratamento QT.<sup>87-90</sup> Nos pacientes que apresentam instabilidade de microsatélite (MSI), por exemplo, a QT pré-operatória parece não proporcionar aumento de sobrevida, é há ainda aqueles que demonstram efeito deletério com a adição da QT nesse grupo.<sup>91</sup> Em contrapartida, os tumores com mutação do p53 parecem ser um subgrupo que



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



respondem ao tratamento e tem um benefício significativo na sobrevida com a adição da QT associada à cirurgia.<sup>89</sup>

No entanto, definir quais seriam de fato os biomarcadores essenciais para avaliação de resposta/resistência à QT, e viabilizá-los para aplicação prática na rotina diagnóstica, são ainda desafios a serem superados para permitir um tratamento mais personalizado aos pacientes com CG.

### **1.3. Câncer Colorretal (CCR)**

O câncer de cólon e reto ocupa a segunda posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil, tanto no homem como na mulher. O número estimado de casos novos para cada ano do triênio de 2023 a 2025 é de 45.630 casos, correspondendo a um risco estimado de 21,10 casos por 100 mil habitantes, sendo 21.970 casos entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 20,78 casos novos a cada 100 mil homens e de 21,41 a cada 100 mil mulheres. As maiores taxas de incidência são observadas na Região Sudeste.<sup>2</sup>

A maioria dos CCR são adenocarcinomas, que se iniciam nas células que produzem o muco que lubrifica o interior do cólon e do reto. Alguns subtipos de adenocarcinoma, como anel de sinete e mucinoso, têm pior prognóstico do que outros subtipos.<sup>35</sup>

Aproximadamente 75% dos casos de CCR são esporádicos, ocorrendo sem contribuição conhecida de mutações germinativas ou histórico familiar significativo de câncer ou doença inflamatória intestinal. Os demais pacientes têm um histórico familiar de CCR, onde cerca de 5% a 10% possuem mutações em genes que causam as chamadas síndromes hereditárias de CCR e estão sendo compartilhadas entre os membros da família. O restante dos casos familiares pode ser causado por compartilhamento familiar de hábitos e estilo de vida.<sup>2, 35</sup>

Um terço dos pacientes diagnosticados com CCR apresenta doença localmente avançada. Nesse cenário, para os tumores do reto, o tratamento padrão consiste em RT e QT neoadjuvantes,



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL





seguido de ressecção cirúrgica.<sup>14</sup> A extensão da ressecção dependerá da relação do tumor com o complexo esfinteriano, podendo consistir em uma ressecção anterior baixa (LAR) ou ressecção abdominoperineal (APR), quando o tumor se estende à linha pectínea.<sup>14, 92-94</sup>

Os estudos demonstram taxas de cRC variando de 8 a 40%.<sup>95</sup> Mas, em média, 25% dos pacientes com câncer do reto têm pRC. Ou seja, nenhuma evidência de tumor viável no exame anatomopatológico após a nQRT.<sup>95, 96</sup> Em nosso serviço, essa taxa é de aproximadamente 17%.<sup>33</sup>

Ainda, relata-se que pacientes com pRC tem menor chance de recidiva da doença, seja local ou a distância, além de melhor taxa de sobrevida em 5 anos.<sup>95, 97</sup> Dados mostram que pacientes com câncer do reto submetidos ao protocolo WW têm aproximadamente 10% de risco de recorrência à distância e 20% de risco de recrescimento local;<sup>96, 98</sup> e a maioria dos pacientes com recorrência/progressão da doença consegue ser submetida à cirurgia de resgate (95%).<sup>96, 98, 99</sup> Em comparação aos pacientes submetidos à cirurgia após nQRT, os casos tratados como WW demonstram sobrevida livre de recorrência local não inferior.<sup>96, 98, 99</sup> Esses dados indicam que o WW é seguro e viável para pacientes com cRC após nQRT, podendo também ter impacto de longo prazo positivo na qualidade de vida do paciente, uma vez que não realizam cirurgia.

A partir de ensaio clínico realizado em nossa Instituição, vários centros especializados relataram resultados oncológicos e funcionais encorajadores para pacientes selecionados tratados com nQRT e estratégias não cirúrgica,<sup>26, 96, 100, 101</sup> sugerindo também que o WW pode reduzir os custos gerais do tratamento e aumentar a eficácia em comparação com a ressecção abdominoperineal (APR) ou ressecção anterior baixa (LAR).<sup>101</sup> No entanto, deve-se atentar que esses pacientes são submetidos a acompanhamento rigoroso e metuculoso.

A estratégia de preservação de órgão do paciente com resposta clínica completa após tratamento neoadjuvante do câncer do reto, que evitou a cirurgia de inúmeras pessoas no Brasil e no mundo, teve origem no Serviço de Cirurgia do Cólon e Reto do HCFMUSP<sup>111</sup>.

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

Desde então, nutre-se em nossa instituição linha de pesquisa profunda, intensa, responsável, segura, ética, profícua e ininterrupta sobre este assunto. De modo extremamente sucinto e cronológico, resume-se a seguir esta linha de pesquisa sobre este assunto, buscando demonstrar a relevância máxima e ininterrupta dada no HCFMUSP aos pacientes portadores desta doença, aos médicos e às instituições que enfrentam desafios impostos nesta terapêutica. Assim, estudamos e publicamos em periódicos especializados sobre: 1- a segurança da preservação do órgão – inédito, estudo pivotal que deu origem a estratégia de preservação do órgão globalmente<sup>111</sup>; 2- as taxas de recrescimento<sup>103</sup>; 3- gravidade e segurança do tratamento do recrescimento<sup>103</sup>; 4- diagnóstico préoperatório correto e normatizado da resposta completa com técnicas convencionais<sup>112</sup>; 5- superioridade da preservação e cirurgia<sup>21,113,114</sup>; 6- superioridade da observação sobre a cirurgia em único estudo mundial prospectivo randomizado<sup>115</sup>; 7- dificuldade em diagnosticar clinicamente corretamente a cCr, sem a cirurgia<sup>31,114</sup>; 8- acurácia da avaliação pré-operatória ao máximo disponível, além da microscopia convencional, com metodologia de microscopia confocal, onde aumentamos para 1.000x a visualização da área tratada no paciente vivo<sup>30,116</sup>; 9- associação do uso da machine learning em busca de padrões, tamanha a quantidade de dados e informação encontrada durante a endomicroscopia confocal em conjunto com outras unidades USP (Física e ECA) – em fase final de publicação; 10- a associação de radiômica no estudo dos padrões de cinza nas imagens durante a RNM em estudo multicêntrico internacional em conjunto com Memorial Sloan Catherine- NY- EEUU.; 11- a gerência de tamanha quantidade de profissionais e especialidades médicas e não-médicas envolvidas em tratamento multidisciplinar e profissional<sup>117</sup>. Finalmente, apresentamos agora em setembro de 2024, em revista internacional, nossos resultados mais recentes sobre o tratamento cirúrgico do câncer de reto pós-neoadjuvância<sup>114</sup>.

Alguns estudos demonstram taxas comparáveis de sobrevida entre WW e cirurgia radical.<sup>100</sup> Como a decisão de se submeter à cirurgia tem efeitos significativos na qualidade de vida do paciente, identificar corretamente a resposta patológica completa nos pacientes com CCR teria um impacto significativo no tratamento oncológico.<sup>26, 100</sup> Em estudo que avaliou a estratégia não cirúrgica, 10% dos casos avaliados no estudo tiveram cRC e foram acompanhados pela estratégia



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



WW. Destes, 80% dos casos tiveram resposta clínica sustentada e os demais 20% tiveram progressão local. Todos os casos com progressão foram encaminhados para cirurgia de resgate.<sup>96</sup>

Esses dados levam cada vez mais a questionamentos sobre considerar o benefício ou não da ressecção radical nesse grupo, uma vez que os pacientes que atingem a cPR podem representar uma coorte que poderia evitar a cirurgia.<sup>14, 97</sup> Entretanto, o grande desafio permanece sendo identificar corretamente qual é o paciente que obteve essa resposta, uma vez que a cRP só pode ser determinada após a ressecção cirúrgica, pelo exame histopatológico, e a maioria dos casos que tem pRC não tem cRC.<sup>33, 97</sup>

Os critérios de seleção pós nQRT dependem ainda da cRC que utilizam exames de imagem e critérios radiológicos para avaliação. Sabemos que a probabilidade de atingir a cRC dependerá em parte do estágio inicial e de fatores moleculares atualmente desconhecidos. A cRC é considerada quando há ausência de qualquer tumor palpável ou irregularidade no toque retal, nenhuma lesão visível à retoscopia, exceto uma cicatriz plana, telangiectasia ou branqueamento da mucosa.<sup>26, 33, 97</sup> Esses critérios mínimos podem ser complementados pela ausência de qualquer tumor residual no local primário e linfonodos drenantes na ressonância magnética ou ERUS e biópsias negativas da cicatriz.<sup>26, 102</sup> Entretanto, sabe-se que há uma grande limitação em relação a essa avaliação, uma vez que a resposta clínica e patológica completa não é uma relação perfeita.<sup>21, 33, 96</sup> Com frequência, caso com lesão macroscópica visível pode não apresentar tumor viável na peça, assim como casos em que há somente uma lesão cicatricial macroscópica podem ter evidência de tumor em camadas mais profundas.<sup>33</sup>

Assim, embora o prognóstico dos pacientes com câncer do reto seja descrito como bom, mesmo sem cirurgia de princípio, existe um risco de reaparecimento de doença locorregional e metastática.<sup>96, 98, 103</sup> Por esse motivo, essa abordagem deve ser realizada em Centros especializados que tem a capacidade de adotar um protocolo padronizado para vigilância intensiva.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Portanto, há uma crescente necessidade de definir outras ferramentas diagnósticas que auxiliem na identificação de quais pacientes de fato alcançarão uma resposta completa, e aqueles onde há probabilidade de tumor residual, para proporcionar melhores resultados no tratamento, e melhor adequação de medidas terapêuticas diferenciadas nesses casos.

#### III - HIPÓTESE:

A identificação de biomarcadores preditores de resposta ao TMM permite individualizar o tratamento dos pacientes com tumores gastroesofágicos e colorretal, selecionando os casos com maior probabilidade de sucesso, candidatos a cirurgias menos extensas, ou mesmo candidatos a conduta expectante sem cirurgia; com preservação do órgão nos casos com resposta clínica completa após emprego da terapia neoadjuvante.

#### IV - OBJETIVO GERAL:

Desenvolver um fluxograma de abordagem terapêutica de tumores gastroesofágicos e colorretais que inclua biomarcadores preditores de resposta que auxiliem na determinação da conduta e desenvolvimento da terapia personalizada, com o intuito de otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes atendidos pelo SUS, promovendo a gestão eficiente dos recursos, auxiliando a decisão médica, e permitindo a seleção da terapia mais adequada a cada paciente.

#### V - OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

##### **1. Predição de resposta ao tratamento neoadjuvante através de um painel de marcadores**

A resposta ao tratamento parece estar associada às características intrínsecas do tumor e da relação entre células malignas e microambiente tumoral, incluindo células imunes que infiltram o tumor. Estas últimas, inclusive, parecem influenciar a predição de resposta a vários tipos de tratamento, como quimioterapia e imunoterapia. Entretanto, até o momento não existe um único marcador capaz de prever a resposta ao tratamento neoadjuvante.



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



Logo, pretende-se adotar uma estratégia abrangente para detecção de biomarcadores de resposta, utilizando várias tecnologias. Analisaremos saliva, sangue e tumor em busca de alterações genômicas, transcriptômicas, proteômicas, metabolômicas, metagenômicas e de infiltrado imune.

As alterações identificadas em diferentes amostras do mesmo participante por diferentes tecnologias serão integradas por métodos de bioinformática para identificarmos um painel de marcadores de resposta ao tratamento neoadjuvante.

Serão geradas informações sobre:

### **I. Tumor**

**a.** Sequenciamento completo do genoma tumoral em amostras de pacientes com câncer retal (CCR), permitirá detecção de:

- Variantes em regiões codificadoras (neoantígenos) e não codificadoras;
- Detecção de variantes estruturais e variação no número de cópias;
- Carga mutacional do tumor (TMB - Tumor mutation burden).

**b.** Sequenciamento completo do exoma tumoral em amostras de pacientes com câncer de esôfago ou estômago, permitirá detecção de:

- Variantes em regiões codificadoras (neoantígenos).

**c.** Sequenciamento do transcriptoma tumoral, permitirá:

- Análise da expressão gênica com correlação a polimorfismos que possam controlar a expressão gênica.
- Correlação com variantes em regiões de splicing detectadas no sequenciamento de genoma.

**d.** Análise global do perfil de proteínas e metabólitos do tumor.

**e.** Análise do microbioma tumoral.



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



**f.** Proteômica espacial em amostras de câncer de estômago e esôfago, tumores em que o infiltrado imune influencia a resposta ao tratamento.

Esta tecnologia permite a análise da distribuição espacial e do estado de ativação das células, avaliando-se até 100 antígenos, incluindo marcadores de células epiteliais, fibroblastos e caracterização do sistema imune, como marcadores de ativação e inibição de função de linfócitos (PD1, PDL1, TIGIT, LAG3, FOXP3), proliferação e apoptose.

A distribuição espacial e ativação do infiltrado imune será correlacionada com:

- Presença de neoantígenos;
- Perfil do microbioma tumoral;
- Perfil de metabólitos do tumor.

## **II. Mononucleares do sangue**

**a.** Sequenciamento do genoma completo (não tumoral); em casos de pacientes com câncer de reto.

O sequenciamento do genoma germinativo permite a determinação de:

- Variantes patogênicas de alta penetrância que estão associadas a risco hereditário de câncer;
- Polimorfismos associados ao risco de câncer;
- Ancestralidade genética

**b.** Sequenciamento do exoma completo (não tumoral), em casos de pacientes com câncer de esôfago ou estômago.

O sequenciamento do exoma germinativo permite a determinação de:

- Variantes patogênicas de alta penetrância que estão associadas a risco hereditário de câncer.

## **III. Saliva**

**a.** Análise global do perfil de proteínas e metabólitos

Um dos objetivos é detectar um painel de marcadores não invasivos preditivos de resposta ao tratamento.



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



#### **IV. Integração de dados por bioinformática**

A integração de dados obtidos por genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, metagenômica e perfil imune do tumor permitirá a identificação de um painel de marcadores preditivos de resposta.

#### **2. Predição de recidiva de doença através de um painel de marcadores**

Os pacientes serão monitorados com coleta seriada de sangue e saliva durante o seguimento, para detecção de marcadores preditivos de resposta.

Será realizada pesquisa com avaliação de proteômica e metabolômica da saliva na busca de marcadores precoces de recidiva de doença. O plasma será armazenado para estudos futuros de biópsia líquida.

#### **3. Utilizar técnicas de aprendizado de máquina, redes neurais e aprendizado profundo para integrar dados de plataformas multi-ômicas e imagens médicas, como lâminas digitalizadas, tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM)**

O objetivo é avaliar a resposta ao tratamento dos pacientes, permitindo melhor estratificação e personalização da terapia, com foco em aprimorar a tomada de decisão clínica e otimizar as estratégias terapêuticas de acordo com os perfis moleculares e de imagem de cada paciente.

#### **4. Avaliar os biomarcadores identificados em relação aos desfechos clínicos dos pacientes, validando seu impacto prognóstico.**

#### **Objetivos específicos conforme cada sítio estudado:**

##### **Esôfago**

- Prever resposta patológica completa após o tratamento neoadjuvante para determinação de conduta: ressecção cirúrgica vs QRT definitiva exclusiva com preservação do órgão;



INSTITUTO DO  
CÂNCER  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO  
DECIÁRIO PRINZ DE OLIVEIRA

### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



FUNDAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA

- Prever resposta patológica após o tratamento neoadjuvante (sítio primário, TRG; e linfonodal, ypN0) para determinação de conduta: extensão da linfadenectomia (torácica, tóraco-abdominal e abdominal);
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento.

#### Estômago

- Caracterizar marcadores preditivos de resposta (sítio primário, TRG; e linfonodal, ypN0) para determinação de conduta: quimioterapia pré-operatória + gastrectomia; cirurgia de princípio; linfadenectomia seletiva e individualizada;
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento.

#### Colorretal

- Prever resposta patológica completa após o tratamento neoadjuvante para determinação de conduta: seguimento ambulatorial com preservação de órgão (WW), ressecção cirúrgica, ressecção menos extensa;
- Identificar marcadores de quimiorresistência para interrupção do tratamento e/ou troca de esquema, para evitar toxicidade e não adesão ao tratamento;
- Avaliar o microambiente tumoral, através de estudo da microbiota intratumoral e do transcriptoma, para avaliar as condições basais que poderão ser eventuais discriminadores da resposta à neoadjuvância.

#### DESFECHOS DO ESTUDO

- Taxa de resposta clínica completa (cRC)
- Taxa de resposta patológica completa (pRP)
- Taxa de acometimento linfonodal (pN+)
- Taxa de resposta patológica linfonodal completa (ypN0r+)



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



- Taxa de concordância entre resposta patologia (padrão-ouro) e clínica (cRC=cRP)
- Taxa de pacientes que não completam o tratamento QT/QRT proposto
- Sobrevida Livre de Doença (SLD)
- Sobrevida Global (SG)

### VI - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS:

Trata-se de um estudo prospectivo, exploratório e unicêntrico que será realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Serão incluídos os seguintes pacientes, conforme sítio do tumor:

- 80 pacientes com CCR;
- 60 pacientes com câncer gástrico;
- 60 pacientes com CE (incluindo CEC e adenocarcinoma).

#### Descrição do local do estudo:

No Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Octávio Frias de Oliveira (HCFMUSP-ICESP) serão recrutados os participantes da pesquisa. As amostras biológicas coletadas serão processadas e armazenadas no Biobanco da instituição.

Os estudos moleculares serão realizados no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO, ICESP) e no C2PO, Comprehensive Center for Precision Oncology (USP). A avaliação Histopatológica será realizada pela Divisão de Anatomia Patológica do ICESP-HCFMUSP e no Laboratório de Patologia (LIM-14), da FMUSP. O Sequenciamento em Larga Escala será realizado no Laboratório Multiusuário de sequenciamento em larga escala (SELA) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



INSTITUTO DO  
CÂNCER  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO  
DECANATO PRIMA DE OLIVEIRA

### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



FUNDAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA

**Materiais e equipamentos:** O Complexo ICESP-HC-FMUSP disponibiliza infraestrutura para a realização do estudo bem como acesso a laboratórios de pesquisa e rede de equipamentos multiusuários, que oferecem serviço terceirizado.

#### 6.1. Seleção de Pacientes e Casuística



Serão selecionados para o estudo os pacientes candidatos à ressecção cirúrgica com intenção curativa, consecutivamente, no período de dois anos a partir da data de início do projeto. Os pacientes serão incluídos no estudo de acordo com os seguintes critérios:

##### Critérios de Inclusão:

- Neoplasia primária de esôfago, estômago, colorretal;
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma ou CEC (somente esôfago);
- Indicação de quimioterapia ou quimiorradioterapia pré-operatória;
- Tumores localmente avançados;
- Cirurgias: esofagectomia total ou distal com gastrectomia polar, com linfadenectomia;
- Gastrectomia total/subtotal com linfadenectomia D1 ou D2; retossigmoidectomia ou amputação de reto com excisão total do mesorreto;
- Disponibilidade de imagens médicas (CT/RM) e dados clínico-patológicos.

##### Critérios de exclusão:

- Cirurgia prévia
- Cirurgia de conversão e/ou resgate
- Ressecção em cunha e microcirurgia endoscópica transanal (TEM) ou ressecções endoscópicas gastroesofágicas
- Tratamento QT ou QRT prévio
- Cirurgias de emergência
- Tratamento paralelo de outra neoplasia primária
- Perda de seguimento
- Pacientes que recusaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

## 6.2. Recrutamento

Os pacientes serão recrutados durante a consulta ambulatorial pelo médico assistente responsável pelo caso. Todas as consultas ambulatoriais, exames diagnósticos, de estágio e de seguimento, assim com o tratamento proposto (cirúrgico, quimioterapia ou radioterapia) seguirão a rotina já estabelecida do ICESP-HCFMUSP, determinados pelo médico responsável pelo caso, e serão discutidos em reunião multidisciplinar institucional, sem sofrer influência do presente protocolo de pesquisa.

Os critérios para indicação de tratamento neoadjuvante ou perioperatório são restritos a tumores classificados como localmente avançados (cTxN+ e cT2-T4cNx), potencialmente ressecáveis, e sem sinais de doença distante ou peritoneal (cM0). O estágio clínico será definido de acordo com o protocolo da instituição, incluindo exame de colonoscopia ou endoscopia com biópsia, tomografia computadorizada de abdome e pelve, ressonância magnética da pelve (reto) e laparoscopia diagnóstica com lavado peritoneal em casos selecionados. O estágio do tumor será determinado de acordo com a 8ª edição do TNM.<sup>35</sup>

Os esquemas de QT compreendem regimes à base de platina e Fluoruracila, conforme o Manual de condutas em Oncologia do ICESP.<sup>104</sup> As toxicidades serão avaliadas conforme o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, v 5.0). Os pacientes que apresentarem toxicidades Grau 3 e 4 terão o tratamento suspenso até resolução da mesma para Grau 1.

Os pacientes serão reavaliados após o fim dos ciclos de quimioterapia e radioterapia através de exame clínico e radiológico, com tomografia de tórax, abdome e pelve. A resposta clínica será avaliada pelos critérios do RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)<sup>34</sup>, sendo classificados em:

- Resposta clínica completa (RC)
- Resposta parcial (RP): 30% na redução da soma das lesões tumorais em relação às medidas iniciais
- Doença estável (DE)



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



- Progressão da doença (PD): 20% no aumento da soma das lesões tumorais em relação às medidas iniciais

Após o reestádio, a conduta adotada, o tipo e extensão da cirurgia serão definidos com base no julgamento do cirurgião responsável pelo caso e discutidos em reunião multidisciplinar. Todos os pacientes serão operados por cirurgiões especializados no tratamento do câncer do aparelho digestivo.

Após a ressecção, a avaliação dos espécimes cirúrgicos será realizada conforme os critérios histopatológicos estabelecidos pelo protocolo do *College of American Pathologists (CAP Cancer Protocols and Checklists)*, conforme já realizado na rotina da Instituição pela Anatomia Patológica do ICESP-HCFMUSP.

O seguimento pós-operatório dos pacientes será realizado conforme protocolo institucional para cada neoplasia, trimestralmente no primeiro ano e a cada 6 meses nos anos seguintes. A ausência na consulta médica por mais de 12 meses será considerada perda de seguimento.

Para avaliação dos resultados e desfechos, os pacientes serão divididos em grupos, sendo os mesmos detalhados a seguir.

- Quanto à resposta ao tratamento QRT no **leito tumoral**, avaliada por exame histopatológico:
  - Responder: Resposta patológica completa (TRG0)
  - Responder parcial: Resposta patológica parcial (TRG1-2)
  - Não responder: Sem evidência de resposta patológica (TRG3)
- Quanto à resposta ao tratamento QRT nos **linfonodos**, avaliada por exame histopatológico:
  - Resposta completa linfonodal: ypN0 com regressão (ypN0r+)
  - Resposta parcial linfonodal: ypN+ com regressão (ypN+r+)
  - Não responder linfonodal: ypN+ sem regressão (ypN+r-)
  - Sem evidência de Tumor nos LNs: ypN0 sem regressão (ypN0r-)
- Quanto à evolução da doença após ressecção cirúrgica potencialmente curativa, avaliada por exames de imagem durante o seguimento:
  - Sem evidência de doença



## Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL





- Progressão da doença

### 6.3. Tratamento Cirúrgico

Os pacientes serão operados de acordo com o diagnóstico, estágio e condições clínicas conforme a rotina instituída no Serviço de Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestivo do ICESP. A via de acesso cirúrgico poderá ser a convencional, laparoscópica ou robótica.

- **Esôfago:** os pacientes julgados candidatos à ressecção, após avaliação clínica e por métodos de imagem, serão submetidos à esofagectomia segundo duas técnicas diferentes: a. esofagectomia transhiatal, com ressecção de pelo menos 16 linfonodos das cavidades torácica e/ou compartimento abdominal superior, incluindo cadeias de linfonodos paracárdicos, porção superior da pequena curvatura e a artéria gástrica esquerda; b. esofagectomia transtorácica por toracoscopia ou por robô, com linfadenectomia ampliada (dissecção toracoabdominal). Os linfonodos ressecados serão classificados pelos critérios da Associação Japonesa de estudo do Câncer do Esôfago.<sup>19,21</sup>
- **Estômago:** Os pacientes serão submetidos à gastrectomia subtotal ou total, conforme a localização e extensão do tumor, com linfadenectomia (D1 ou D2) conforme as diretrizes da *Japanese Gastric Cancer Association (JGGC)*<sup>60</sup> e da Associação Brasileira de Câncer Gástrico (ABCG).<sup>105-107</sup> Ressecções multiviscerais poderão ser realizadas no caso de invasão direta de órgãos adjacente e/ou por aderência (reação desmoplásica). A via de acesso poderá ser aberta ou minimamente invasiva, a critério do cirurgião responsável pelo caso. O número mínimo de 16 linfonodos ressecados será considerado adequado para o estágio.
- **Colorretal:** todas as operações serão realizadas de acordo com os princípios oncológicos de ressecção radical, incluindo-se: ligadura dos grandes vasos nas suas origens, dissecção do mesocólon e mesorreto, e ressecção de órgãos contíguos quando houver aderências ou

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



invasão tumoral macroscópica. A linfadenectomia regional incluirá os gânglios linfáticos pericólicos e perirretais, e aqueles localizados ao longo das artérias ileocólica, cólica direita, cólica média, cólica esquerda, mesentérica inferior, retal superior, e ílica interna quando aplicável. De acordo com o Sistema de Estádio TNM, um mínimo de 13 linfonodos devem ser ressecados para se considerar o estágio adequado.

#### **6.4. Avaliação histopatológica**

Os espécimes cirúrgicos incluídos no estudo serão avaliados de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Patologia (CAP), pelo Serviço de Anatomia Patológica do ICESP.

Todas as peças cirúrgicas serão examinadas de acordo com protocolo padronizado. Os produtos de ressecção serão fixados em solução de formalina tamponada a 10% e submetidos ao processamento histológico padrão, e embebidos em parafina. A lesão tumoral inteira e as áreas com suspeita de regressão (áreas ulceradas com fibrose), incluindo a mucosa de aparência normal circundante, serão incluídas para análise. Para lesões macroscopicamente extensas (maiores que 6 cm) com pouca ou baixa resposta aparente, um bloco por centímetro do tumor foi incluído para análise. Os blocos de parafina serão seccionados em cortes com 4-5 mm de espessura, e as lâminas coradas com HE. A Solução de *Carnoy* será usada em alguns casos para a dissecação de LNs, conforme protocolo adotado na Instituição a partir de 2012.<sup>79, 108</sup> Todos os LNs serão incluídos em sua totalidade (LN inteiro). O tumor primário será avaliado quanto à resposta patológica de acordo com a proporção de células tumorais viáveis residuais (porcentagem de tumor residual) em relação às áreas com fibrose e outras alterações terapêuticas.

Os pacientes serão classificados para o grau de regressão tumoral de acordo com o Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado *de Ryan (Tumor Regression Grade score - TRG)*<sup>109</sup>, conforme proposto pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*<sup>35</sup> e pelo *College of American Pathologists (CAP)*<sup>110</sup> (**Tabela 1**).

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

**Tabela 1.** Sistema de Classificação de Regressão Tumoral Modificado *de Ryan* (Tumor Regression Grade score - TRG).

| Grau de Regressão Tumoral (TRG) | Descrição ( <i>Ryan modified system</i> )   |
|---------------------------------|---|
| 0                               | Ausência de células tumorais viáveis (resposta completa)  |
| 1                               | Células tumorais isoladas ou pequenos grupos de células tumorais (resposta quase completa).           |
| 2                               | Câncer residual com resposta desmoplásica (resposta parcial)  |
| 3                               | Tumor residual extenso, sem ou mínima regressão tumoral evidente (resposta fraca ou nenhuma resposta) |

Para avaliação dos LNs pós QRT, cada LN será examinado com base na porcentagem de tumor/fibrose em resposta à terapia, observada em todas as secções linfonodais. Como critério para a interpretação de fibrose associada à regressão tumoral nos LNs, considera-se como critério maior a presença de fibrose confluyente intranodal com conexão capsular; e como critérios secundários a presença de capilares neoformados, hemorragia antiga e fibroelastose. Focos de fibrose intranodal que não preencheram tais critérios não são considerados como regressão tumoral.

#### **6.5. Cálculo do tamanho da amostra**

Para o cálculo do tamanho da amostra se considerou a resposta ao tratamento neoadjuvante para cada uma das localizações. Para os pacientes com câncer de estômago e do esôfago considerou-se a resposta com regressão tumoral em 40% dos pacientes, respectivamente; para o colorretal foi considerado 25% de resposta clínica e/ou patológica completa (com população finita de 100 casos em dois anos de recrutamento, de acordo com a frequência de casos que são atendidos na instituição). Além disso, foi considerado um erro tipo I ( $\alpha$ ) de 5%, com precisão de 5% para cada uma das localizações.

#### **6.6. Coleta de amostras, processamento e armazenamento**



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



O fluxo de coletas de amostras contará com a equipe da enfermagem do estudo e do Fluxo do Biobanco da Rede Acadêmica de Pesquisa do Câncer da Universidade de São Paulo localizado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP) fazendo parte "Protocolo de Desenvolvimento - BioBanco USP - Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o Câncer" (Protocolo aprovado pelos Comitê de ética em Pesquisa CEP nº 031/12 e Comitê Nacional de Ética em Pesquisa CONEP nº 023/2014). Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do Biobanco e terem respondido o Questionário Epidemiológico do Biobanco, serão coletadas amostras de saliva, sangue e tecido tumoral dos pacientes incluídos no estudo.

As amostras de tecido armazenadas pelo Biobanco Institucional que serão utilizadas no presente estudo serão provenientes de coletas durante procedimentos diagnósticos - incluindo endoscopia digestiva alta e colonoscopia – e de espécimes cirúrgicos coletados no Centro Cirúrgico do ICESP-HCFMUSP.

Os pacientes com neoplasias de estômago e esôfago, que forem encaminhados para o serviço com diagnóstico já estabelecido, serão submetidos à nova EDA pelo Serviço de Endoscopia Digestiva do ICESP-HCFMUSP para realização de biópsia para confirmação diagnóstica e coleta de material.

As amostras dos espécimes cirúrgicos serão coletadas imediatamente após a ressecção cirúrgica, e serão encaminhadas à Anatomia Patológica onde o patologista responsável realizará o procedimento sem que haja comprometimento do diagnóstico. A primeira amostra coletada compreende a área de tecido não tumoral, seguida do tecido tumoral. As amostras serão imediatamente imersas em nitrogênio líquido e armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  pelo Biobanco da Instituição até o momento do uso. Após a coleta, a peça segue a rotina convencional sendo enviada para exame histopatológico de rotina.

As amostras de sangue total serão coletadas antes do procedimento (15 ml) para separação do plasma, do concentrado linfocitário (*buffy coat*). O sangue periférico total será também processado segundo protocolo de biópsia líquida (centrifugação a 800g por 10min a  $4^{\circ}\text{C}$ , seguido



## Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



de uma segunda centrifugação a 11.000g por 15 min a 4°C) para separação do plasma, para armazenamento como amostras biobanco e utilização futura em outras pesquisas.

Para o estudo serão também utilizadas amostras de sangue (15 ml) a cada seguimento ambulatorial do paciente.

Os estudos moleculares serão realizados no Centro de Investigação Translacional em Oncologia, utilizando as instalações dos seguintes laboratórios: Oncologia Experimental; Genômica Funcional; Genética Molecular; e Biobanco.

### - Fluxo de Coleta

O fluxo de coleta de material dos pacientes incluídos no estudo dar-se-á do seguinte modo:

#### → Pré-tratamento (QT/QRT)

Coleta de amostra de tumor (biópsia diagnóstica); sangue e saliva; no momento do recrutamento.

*Total de amostras: 1 tumor, 1 sangue, 1 saliva.*

#### → Pós-tratamento (QT/QRT)

Tumor (peça cirúrgica), sangue e saliva na data da cirurgia (ou somente sangue e saliva após exame de imagem, caso de opção de WW)



*Total de amostras: 1 tumor, 1 sangue, 1 saliva.*

#### → Seguimento ambulatorial

Sangue e saliva, nas consultas ambulatoriais realizadas em 3, 12 e 24 meses após cirurgia, ou durante acompanhamento dos pacientes em conduta WW.

*Total de amostras: 3 sangues, 3 salivas (\*variável de acordo com seguimento atingido pelo paciente).*

As coletas serão realizadas conforme o seguimento ambulatorial já estabelecido na rotina da Instituição para os TGI, sem alteração em virtude do presente protocolo de pesquisa. As amostras (sangue e saliva), serão coletadas conforme os períodos estabelecidos e previamente descritos, até um período máximo de dois anos. Os pacientes cuja o seguimento exceda o tempo de

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

vigência do projeto, manterão o mesmo acompanhamento previsto, seguindo o fluxo institucional.

Ademais, poderá ocorrer variação no número de amostras, no caso de pacientes não operados e/ou haja perda de seguimento, ou ausência nas consultas ambulatoriais determinadas.

### **6.7. Procedimentos de avaliação do material coletado (Biobanco)**

As amostras congeladas armazenadas no Biobanco serão avaliadas através da realização de criocortes para confecção de lâminas, e posterior avaliação por patologista do serviço para seleção de amostra com maior representatividade (% de tumor viável). As amostras com baixa representatividade (representação tumoral focal/escassa) estarão sujeitas a microdissecção quando houver necessidade.

Neste caso, tais espécimes serão encaminhados para os Centros de Microdissecção, no Serviço de Patologia do ICESP. O tecido selecionado será disposto em condições adequadas para os estudos de Biologia Molecular.

### **6.8. Coleta e processamento da saliva**

Cerca de 5 mL de saliva serão coletadas de forma não estimulada utilizando-se tubos graduados de 50 mL e mantida em gelo. Duas alíquotas de saliva total serão imediatamente processadas, sendo uma para extração de proteínas totais e outra para extração dos metabólitos. O volume restante será submetido à centrifugação a 1.500 xg e 3.000 xg por 15 minutos cada, a 4°C. O sobrenadante denominado saliva livre de célula será armazenado a -80°C.

### **6.9. Metodologia de Análise no Material Coletado**

As amostras provenientes dos pacientes com CE, CG e CCR serão avaliadas através da integração de diferentes metodologias: genômica, transcriptômica total, proteômica (global e espacial), metabolômica, metagenômica e imunohistoquímica com construção de TMA de tecido. Essas abordagens têm como objetivo oferecer uma melhor compreensão da biologia tumoral e das características moleculares potencialmente relacionadas à resposta à QT, o que pode auxiliar na



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



determinação da conduta adotada e levar a uma estratificação mais precisa dos pacientes para o tratamento adequado. Tais abordagens e potenciais benefícios são descritos a seguir.

#### **6.9.1. Extração de DNA/RNA tecidual (tecido tumoral, linfonodal e mucosa adjacente)**



O DNA/RNA/microRNA será extraído de áreas enriquecidas com células cancerígenas em amostras frescas congeladas com o kit AllPrep DNA/RNA/miRNA Universal (Qiagen/80224) seguindo as instruções do fabricante. A análise de qualidade será feita no sistema de ensaio DNA/RNA ScreenTape e TapeStation® (Agilent) e quantificação usando Fluorômetro Qubit® 2.0 (Thermo Fisher Scientific Inc) e Espectrofotômetro Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific Inc).

#### **6.9.2. Sequenciamento do genoma**

A análise do genoma completo permite identificar variantes em regiões codificadoras e não codificadoras, detecção de variantes estruturais e variação no número de cópias e determinação da carga mutacional do tumor (TMB - Tumor mutation burden). Amostras de DNA extraído de tumor congelado e do concentrado linfocitário (buffy coat) serão avaliados por sequenciamento do genoma.

As bibliotecas de DNA serão preparadas usando 25 a 300 ng de DNA. Para esta reação, usaremos o protocolo *Illumina® DNA PCR-Free Library Prep, Tagmentation* (Illumina - 20041795/20091654). O primeiro passo neste processo consiste na fragmentação do DNA e ligação dos adaptadores nas extremidades dos fragmentos (*Tagment Genomic DNA*) utilizando Transposomas ligados a *beads*. Em seguida, é realizada a amplificação do DNA Tagmentado, utilizando índice 1 (i7) e índice 2 (i5), para possibilitar a formação de pools, e adaptadores (P5 e P7), para geração de *cluster* e sequenciamento. O próximo passo será *clean-up* com o auxílio da *Illumina Purification Beads* e lavagens com etanol. Após a eluição das bibliotecas com *Resuspension Buffer*, o material será quantificado com o kit Qubit® ssDNA Assay com o instrumento Qubit® 3.0 ou Infinium FFPE QC kit (Illumina - WG-321-1001).

O sequenciamento será conduzido na plataforma Novaseq X Plus, empregando os kits de reagentes NVSEQ 6000 S4 Rgt Kit v1.5, NovaSeq X Series 10B Rgt Kit (300 Cy) e NovaSeq X Series

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



25B Rgt Kit 300 Cyc, com configuração de leitura pareada de 2 x 151 pb. O módulo de flow cell 25B será utilizado para garantir alta capacidade de geração de dados. Para as amostras de tecido congelado, almejamos uma profundidade de cobertura de 60x, possibilitando a detecção confiável de variantes somáticas, mesmo aquelas presentes em baixa frequência alélica. Para as amostras de sangue periférico, a profundidade de cobertura alvo será de 30x, suficiente para a identificação precisa de variantes germinativas.

Após o sequenciamento, os dados brutos serão convertidos para o formato FASTQ e submetidos a um rigoroso controle de qualidade, utilizando ferramentas como o FastQC. O processamento dos dados brutos incluirá o uso do bcl2fastq (v2.20) para a conversão e o mapeamento para o genoma de referência humano GRCh38 com o BWA-mem2. A chamada de variantes será realizada com o GATK BQSR, Haplotype Caller (v3.4) e Strelka2, enquanto as duplicatas de PCR serão removidas com o Picard (v3.0). A visualização dos dados de sequenciamento alinhados será feita com o Integrative Genomics Viewer (IGV).

A análise dos dados genômicos contemplará a identificação de alterações no número de cópias (utilizando o GISTIC v2.0.23) e assinaturas mutacionais (utilizando o pacote R MutationalPatterns), incluindo assinaturas de variantes de nucleotídeo único, inserções e deleções, substituições de base dupla e outras. O pacote MutationalPatterns também será empregado para a chamada de assinatura de novo usando o método de Fatoração de Matriz Não Negativa (NMF). A identificação de genes drivers será realizada com os pacotes DriverGenePathway, DriverDetector e DrGaP, e o banco de dados OncoKB será consultado para identificar genes clinicamente acionáveis, considerando apenas aqueles com evidência de nível 1 e 2.

Por fim, uma análise secundária será conduzida com o software DRAGEN, disponibilizado pela Illumina para este projeto, complementando a análise primária e oferecendo uma perspectiva adicional sobre os dados genômicos. Essa abordagem visa garantir a robustez e a confiabilidade dos resultados, maximizando o potencial de descoberta de biomarcadores e alvos terapêuticos.

### **6.9.3. Transcriptoma**

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

O transcriptoma é o conjunto completo de moléculas de RNA transcrito a partir do DNA genômico. Ele abrange todos os transcritos de RNA mensageiro (mRNA), RNA não-codificante (ncRNA) e outras moléculas de RNA. A análise do transcriptoma permite a identificação dos genes expressos e fornece uma visão detalhada dos processos de regulação gênica e atividades biológicas em nível transcricional. No caso deste estudo, a análise do transcriptoma pode fornecer informações sobre os perfis de expressão gênica associados à resistência aos tratamentos através da identificação de genes diferencialmente expressos em pacientes que responderam bem ou mal à terapia neoadjuvante. Assim, é possível encontrar assinaturas genéticas ou perfis de expressão que predizem a resposta ao tratamento. Isso permite a identificação de biomarcadores potenciais que podem ser usados para prever a eficácia da terapia neoadjuvante em pacientes nos tumores gastrointestinais, e posterior confecção de painéis para avaliação por técnicas como IHQ.

Os mesmos casos avaliados pelo sequenciamento completo do genoma serão analisados pelo sequenciamento do transcriptoma.

Serão preparados dois tipos diferentes de bibliotecas, uma para o sequenciamento de RNAs longos (RNA codificante e não codificante) e outra específica para o sequenciamento de microRNAs, utilizando o kit Stranded Total RNA Prep, Ligation with Ribo-Zero Plus (20040529 - Illumina) e o kit QIAseq miRNA Library (331505- Qiagen) respectivamente, seguindo as instruções do fabricante. As amostras agrupadas serão carregadas na célula de fluxo e sequenciadas no Sistema NovaSeq 6000 (Illumina) com 50Mb de leituras/amostra para RNA longo e com 10Mb de leituras/amostra para microRNAs. Os dados extraídos e bases de chamadas resultantes serão realizados pelo programa Analysis Viewer (SAV) e CASAVA (Illumina). A análise de pré-processamento, incluindo limpeza e mapeamento de sequência, será realizada para permitir a anotação. A normalização de dados e a análise de expressão diferencial serão realizadas usando o pacote DESeq2.

#### **6.9.4. Sequenciamento de RNA de células únicas**





### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Inicialmente as células serão rotuladas com etiquetas de amostra (BD Single Cell Multiplexing Kit, BD Biosciences), incubadas a 4°C por 45 minutos e, em seguida, lavadas três vezes com tampão de coloração celular (BioLegend). Para as células imunes, a expressão de proteínas na superfície celular será detectada simultaneamente utilizando anticorpos conjugados ao oligo BD AbSeq (BD Biosciences). Após a lavagem, as células serão centrifugadas a 400g, 4°C por 5 minutos, e o pellet celular será ressuscitado em tampão de coloração BD (BD Biosciences) para uma densidade final de 700 a 1200 células/ $\mu$ l. A preparação da biblioteca de célula única será realizada de acordo com o protocolo BD Rhapsody Single-Cell Whole Transcriptome Analysis alpha (disponível em: <https://bdbiosciences.com/>). A suspensão celular será carregada em uma micromatriz, seguida da adição de microesferas magnéticas codificadas por barras BD Rhapsody Cell Capture Beads e tampão de lise celular. Após a lise, os mRNAs e os códigos de barras das etiquetas de amostra de cada célula serão capturados por sondas via hibridização poliA/poliT. As microesferas serão recuperadas das micromatrizes por ímãs e agrupadas em um único tubo para transcrição reversa e síntese de cDNAs. Em seguida, os cDNAs serão amplificados seguindo múltiplos esquemas de amplificação (detalhes disponíveis em: <https://bdbiosciences.com/>). Os cDNAs amplificados serão purificados usando microesferas SPRIselect (Beckman Coulter Life Sciences). Por fim, as bibliotecas de transcriptoma total, bibliotecas AbSeq e bibliotecas de etiquetas de amostra serão obtidas. Após avaliação de qualidade pelo Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies), as bibliotecas serão sequenciadas no sistema NovaSeq X Plus (Illumina).

Os dados de sequenciamento serão mapeados para o genoma de referência humano (GRCh38). A matriz bruta de expressão gênica de cada amostra será agregada e convertida em um objeto Seurat via pacote Seurat do R (V4.0). Células não imunológicas com mais de 6.000 ou menos de 200 genes expressos, ou com mais de 40% de genes mitocondriais, serão descartadas. Células imunes com mais de 4.000 ou menos de 200 genes expressos, ou com mais de 25% de genes mitocondriais, serão filtradas. Para eliminar duplicatas, o pipeline scrublet será executado para cada lote de dados de scRNA-seq, com o parâmetro `expected_doublet_rate` definido em 0,05. Serão selecionados os genes expressos em mais de 50 células. As matrizes de expressão gênica serão normalizadas para o total de UMIs por célula e transformadas para a escala logarítmica

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

natural. Para corrigir variações técnicas e biológicas, a análise de correlação canônica será aplicada a todas as amostras antes da identificação do tipo celular. Após selecionar genes altamente variáveis pela função `FindVariableFeatures`, a PCA será realizada. O número de PCs será selecionado para cada tipo celular com base no ponto de inflexão do gráfico scree, utilizando a função `ElbowPlot`. Os principais PCs serão usados para executar as funções `FindNeighbors` e `RunUMAP`. A função `FindClusters` será usada para agrupar as células, explorando diferentes resoluções para otimizar o agrupamento de células imunes e tumorais. A UMAP bidimensional será usada para visualizar os clusters. Com base nos genes diferencialmente expressos, as células não imunológicas serão divididas em células tumorais, fibroblastos e células endoteliais. As células imunes serão divididas em células T, células NK, células B, plasmócitos, monócitos/macrófagos, DCs e mastócitos. Para identificar subpopulações, uma segunda rodada de redução UMAP será realizada. Os genes diferencialmente expressos de cada subgrupo serão identificados usando a função `FindAllMarkers`. Os clusters serão nomeados pelos genes altamente expressos. Análises adicionais serão realizadas utilizando pacotes do R.

#### **6.9.5. Proteômica**

A proteômica compreende o estudo sistemático e em larga escala das proteínas expressas, incluindo sua identificação, caracterização e quantificação. A análise proteômica oferece informações essenciais para compreender a função e a regulação das proteínas envolvidas em processos biológicos. A análise em larga escala das proteínas presentes nos tumores coletados pode revelar alterações nas vias de sinalização e modificações pós-traducionais que estão associadas à resposta à terapia. A identificação de proteínas que estão envolvidas na resistência aos tratamentos pode ajudar na seleção de abordagens terapêuticas mais efetivas. Deste modo, a proteômica também pode ser usada para identificar biomarcadores que predizem a resposta ao tratamento, auxiliando na estratificação dos pacientes com tumores gastrointestinais de acordo com sua probabilidade de responder à QT neoadjuvante.

As extrações de proteínas totais de saliva ou tecido tumoral serão realizadas de acordo com o protocolo descrito por Hurkman e Tanaka (1986).



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



A concentração das amostras complexas de proteínas será determinada pelo método de Bradford (Bradford, 1976) e confirmada por SDS-PAGE eletroforese (Laemmli, 1970).

As amostras serão digeridas com tripsina (Sequencing Grade Modified Trypsin, Promega) a uma proporção de 1:100 (w/w) enzima:proteína, por 16 h, a 37°C. Os peptídeos resultantes da digestão serão ressuspensos e dessalinizados com auxílio de C18 ZipTip (Millipore, Billerica, MA, USA) de acordo com as instruções do fabricante e secos em speedVac.



As análises de espectrometria de massas serão realizadas com o auxílio do sistema cromatográfico nanoElute nanoflow, da Bruker Daltonics, Bremen, Germany, acoplado online, a um espectrômetro de massas hybrid trapped ion mobility spectrometry-quadrupole time-of-flight mass spectrometer-timsTof Pro, da Bruker Daltonics.

Durante a aquisição, para habilitar o método PASEF, as informações de precursor de m/z e mobilidade serão primeiro derivadas de um experimento de full scan Tims-MS, com uma faixa de m/z de 100-1700. Precursores monocarregados serão excluídos por sua posição no plano m/z-ion de mobilidade, e os precursores que atingiram o valor alvo de 20.000 a.u. serão dinamicamente excluídos por 0,4 min.

O modo operacional do TIMS-ToF, MS e PASEF serão controlados e sincronizados com o auxílio do software OtofControl 5.1 de controle instrumental da Bruker Daltonics (Macron et al., 2020). O processamento dos dados, a identificação de proteínas e as análises de quantificação relativa serão realizadas utilizando-se as condições de “default” do Software MaxQuant Version.

#### **6.9.6. Metabolômica GS-MS**

A metabolômica tem como foco a investigação dos níveis de metabólitos, que compreendem os produtos finais dos processos celulares, presentes em um sistema biológico. A sua análise nos tumores gastrointestinais pode fornecer dados sobre mudanças no metabolismo das células tumorais que podem adicionalmente estar relacionadas à resistência aos tratamentos, e na identificação de vias metabólicas alteradas que podem auxiliar na seleção de terapias direcionadas, sendo uma ferramenta adicional para uma abordagem mais personalizada e efetiva no tratamento dos pacientes submetidos a QT pré-operatória.

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

Amostras de saliva ou tecido tumoral serão coletada em tubos com esferas (3 mm) de tungstênio (Retsch GmbH, Haan, Germany) e homogeneizadas com auxílio de um moinho de bolas (MM 400, Retsch GmbH, Haan, Germany). A extração será realizada pela adição de metanol:chlorofórmio:água (3v:1v:1v). O sobrenadante será filtrado (Millex®, JBR6 103 03, 0,22 µM), e serão adicionados isótopos estáveis, utilizados como referências: (1,2,3-13C3) ácido mirístico, (2H4) ácido succínico e (1,2,3,4-13C4) ácido palmítico, a uma concentração final de 10 ng.mL-1 cada.

As amostras serão processadas de acordo com Gullberg et al. (2004), com auxílio de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-TOF/MS (Pegasus HT, LECO, St. Joseph, MI, USA)), juntamente com uma amostra controle (branco) e uma série de n-alcanos (C12 - C40), que possibilita o cálculo dos índices de tempo de retenção (Schauer et al. 2005). As amostras derivatizadas serão injetadas automaticamente a um cromatógrafo a gás (Agilent 7890A), equipado com 2 colunas de sílica fundida. A dimensão da primeira coluna (DB 5-Agilent J&W Scientific, Folsom, CA, USA) é de (20 m comprimento x 0.18 mm diâmetro interno (d.i) x 0.18 µm de espessura), e a dimensão da segunda coluna (RXT-17, ResteK Corporation, Bellefonte, PA, USA) é de (0.84 m comprimento x 0.1 mm (d.i) x 0.1 µm de espessura). Os íons serão gerados por uma fonte de elétrons (70-eV), a uma corrente de ionização de 2.0 mA, 20 spectros.s-1 e adquiridos em uma faixa de massa de 45–800m/z, com a voltagem do detector ajustada para 1.500 V.

Todos os dados de espectrometria de massas (MS) obtidos serão exportados para o ChromaTOF 2.12 Software (LECO Corporation), no qual serão processados e identificados. Todos os ajustes serão realizados com auxílio do Software R. A classificação supervisionada pelo método PLS-DA (Partial least squares-discriminant analysis) foi feita para realização da análise discriminante entre os grupos analisados, de acordo com o Software MetaboAnalyst 5.0 (Xia et al. 2012).<sup>117-124</sup>

#### **6.9.7. Extração de DNA circulante livre em plasma**



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



O DNA circulante do plasma será extraído com o QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen) com QIAvac 24 Plus Vacuum System (Qiagen) de acordo com as instruções do fabricante. O material será então eluído em água e armazenado em tubos LoBind (Eppendorf AG). Posteriormente, será avaliado qualitativamente por meio do ensaio Genomic DNA ScreenTape e TapeStation® (Agilent) e quantitativamente, por meio do Fluorômetro Qubit® 3.0 (Thermo Fisher Scientific Inc). Os eluatos serão armazenados a -20°C.

#### 6.10. Validação de alvos do genoma

Conforme previamente descrito, os pacientes terão coletas de sangue no momento pré-nQRT (recrutamento); 1 após o término da nQRT (na data da cirurgia ou adoção de conduta WW); e amostras durante o seguimento, na consulta ambulatorial (3 meses, e atingindo no máximo 24 meses após a conduta cirúrgica ou WW).

A pesquisa de um painel de genes, determinados após o sequenciamento do genoma, será validado nas amostras de biópsia líquida coletadas em três momentos: pré-nQRT, após a nQRT e no momento do ressurgimento do tumor ou no seguimento de 24 meses para os pacientes livres de doença.

As bibliotecas serão preparadas usando 20 ng de cfDNA. Para este procedimento, usaremos o protocolo *Illumina® cfDNA DNA Pre with Enrichment* (Illumina - 20104107/20104106). O primeiro passo neste processo consiste na etapa que converte as pontas 5' e 3' do cfDNA salientes em pontas coesas (*blunt*) usando uma mistura de enzimas, depois um fosfato é adicionado à extremidade 5'. O próximo passo será a adição de um único nucleotídeo 'A' às extremidades 3' dos fragmentos *blunt*, que serão complementares ao único nucleótido 'T' correspondente na extremidade 3' do adaptador/índice (Illumina 20034701). Estes adaptadores/índices possibilitam a formação de pools, geração de *cluster* e sequenciamento. O próximo passo será a amplificação das bibliotecas de *cfDNA* e o enriquecimento com o painel customizado contendo sondas (Illumina 20073953) para os genes selecionados no genoma. O sequenciamento das bibliotecas de *cfDNA* enriquecidas será conduzido na plataforma NovaSeq 6000, utilizando o kit de resgente NVSEQ 6000 S4 Rgt Kit v1.5 (200cyc) (Illumina 20028313) com



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



a configuração de leitura pareada de 2 x 101 pares de bases (pb). Após o sequenciamento os dados brutos serão convertidos para o formato FASTQ e submetido a análise de qualidade, mapeamento ao genoma de referência GRCh38. A análise das variantes será realizada em comparação com os dados do respectivo genoma germinativo e somático do paciente.

### **6.11. Análise no Material Parafinado – Patologia**

A avaliação no material, além do exame histopatológico de rotina, compreenderá a confecção de *tissue microarray* com as amostras de tumor dos pacientes incluídos, avaliação imuno-histoquímica para painel de marcadores IHQ selecionados, hibridização in situ. Detalhes dos procedimentos são descritos a seguir:

#### **6.11.1. Arranjo em matriz tecidual (*tissue microarray* - TMA)**

O arranjo em matriz tecidual (do inglês, *tissue microarray*- TMA) constitui um método que redistribui numerosos fragmentos cilíndricos teciduais de blocos de parafina convencionais (blocos doadores) em um novo bloco (bloco receptor). Este bloco compartimentalizado contém as várias amostras teciduais seguindo uma ordem pré-determinada, permitindo assim o estudo da expressão de marcadores moleculares em larga escala com grande aproveitamento do material arquivado, de tempo e de custos.

Serão selecionados os blocos mais representativos de todos os pacientes, contendo amostras de tumor e área adjacente. O preparo dos blocos e das lâminas de TMA será realizado no Laboratório de Patologia (LIM-14), da FMUSP.

Cortes histológicos representativos dos casos, corados por hematoxilina e eosina (HE) serão revisados e as áreas de interesse serão selecionadas. As mesmas áreas serão marcadas nos respectivos blocos de parafina doadores de tecidos. Cilindros de 1,0 mm de diâmetro das áreas marcadas nos blocos de parafina doadores (3-6 cilindros por caso) serão transportados para os blocos de parafina receptores através de um sistema mecanizado de precisão (Beecher Instruments, Silver Springs, MD, EUA), com um intervalo de 0,2 mm entre os cilindros. Cada



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



cilindro amostral será alocado numa posição do bloco receptor definida num sistema cartesiano de coordenadas.



### **6.11.2. Técnica Imuno-histoquímica**

A imuno-histoquímica (IHQ) é uma técnica de análise laboratorial que permite a detecção e visualização de proteínas específicas em amostras de tecido através da utilização de anticorpos. A técnica se baseia na interação entre os anticorpos e as proteínas de interesse presentes nos tecidos. A IHQ é amplamente utilizada na prática clínica para caracterizar tumores, diagnosticar doenças, identificar marcadores celulares específicos e investigar processos patológicos em amostras de tecido parafinado.

Dada à aplicabilidade da técnica na rotina diagnóstica caracterizar os tumores gastrointestinais em relação à expressão de proteínas específicas associadas à resposta à QT neoadjuvante é interessante para permitir a aplicação prática dos achados obtidos pelas técnicas anteriormente descritas. Por meio da imuno-histoquímica, pode-se avaliar a presença e a localização de receptores terapêuticos, tais como HER2, que representam um alvo importante para tratamento; além da presença de MSI avaliada pela perda da expressão das proteínas de reparo (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), que podem conferir resistência/baixa resposta ao tratamento. Além disso, a análise de marcadores imunológicos no microambiente tumoral pode ser útil para prever a resposta à terapia, como no caso do PD-L1 à imunoterapia, e mais recente a Claudina 18.2. A sua avaliação pode ajudar a direcionar os pacientes para um tratamento mais eficaz.

A pesquisa imuno-histoquímica será realizada pelo Laboratório de Anatomia Patológica do ICESP-HCFMUSP, conforme procedimento de rotina na instituição, utilizando preferencialmente a Plataforma de automação Ventana BenchMark Ultra (Ventana Medical Systems/Roche Tissue Diagnostics, Tucson AZ, EUA), seguindo as instruções do fabricante.

Brevemente, as lâminas serão desparafinizadas utilizando a solução EZprep (Ventana Medical Systems). A recuperação antigênica será realizada com os reagentes cell conditioning 1

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

(Ventana Medical Systems) ou cell conditioning 2 (Ventana Medical Systems) a 95°C. O kit de detecção OptiView DAB (Ventana Medical Systems) em conjunto com kit de amplificação OptiView Amplification Kit (Ventana Medical Systems), ambos prontos para uso, serão utilizados para aumentar a intensidade de coloração dos anticorpos primários. Após o ensaio de imunohistoquímica, as lâminas serão montadas com meio de montagem Entellan e avaliadas em microscópio convencional.



Para as reações realizadas manualmente, as secções histológicas a partir dos emblocados serão desparafinadas em xilol, re-hidratadas em diluições de etanol, e submetidos a recuperação antigênica induzida por calor através de tampão citrato (pH 6,0) e calor úmido durante 30 minutos. A peroxidase endógena será bloqueada com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6%), e as secções incubadas durante a noite com anticorpos primários, a 4°C. O método imuno-histoquímico da imuno-peroxidase (complexo avidina-biotina peroxidase) (Novolink; Novocastra Laboratories, Newcastle, Reino Unido) e o cromógeno diaminobenzidina serão usados para a amplificação e para revelar os produtos de reação. Para avaliação, será utilizado um painel de anticorpos relacionados a tumores do aparelho digestivo e microambiente tumoral.

### **6.11.3. Hibridização *in situ***

Será realizada a técnica de hibridização *in situ* (ISH) para teste de infecção por EBV com uma sonda de 30 pb (probe 5'- AGA CAC CGT CCT CAC CAC CCG GGA CTT GTA - 3'), complementar ao RNA-1 (EBER1) (Y5200, DAKO, Carpinteria, USA). A detecção da reação será realizada pelo método avidina-biotina peroxidase e as lâminas coradas com hematoxilina de Harris avaliadas por microscopia óptica convencional. A avaliação da amplificação do HER-2 será realizada por FISH com uso da sonda para HER2, nos casos com HER1 (2+/3+) na IHQ, conforme indicação de patologista responsável pelo caso.

### **6.11.4. Extração de DNA**

As secções de tecido obtidas através de microtomia (5 cortes de 20 micras) do bloco com amostra tumoral selecionada serão submetidas à desparafinização utilizando Xilol, e



|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

posteriormente Etanol (para retirada do xilol do tecido). A extração de DNA será realizada utilizando o kit *QIAamp DNA FFPE Tissue Kit* (Qiagen), conforme instruções do fabricante, a partir de células e tecidos emblocados em parafina.

A concentração das amostras de DNA será determinada por quantificação em espectrofotômetro *NanoDrop*™ ND-1000 (*NanoDrop Technologies, Inc. Wilmington, EUA*), e visualizadas em eletroforese de gel de agarose 1%. O grau de pureza será avaliado pela razão 260/280 nm, utilizando-se apenas os DNAs cuja razão esteja entre 1,8 e 2,0. Após a quantificação, as amostras serão diluídas para a concentração de no mínimo 25ng/ul (ideal 30 ng/ul) em água ultrapura, para posterior sequenciamento.

#### **6.11.5. Proteômica espacial - PhenoCycler Fusion (CODEX)**

A tecnologia PhenoCycler (CODEX) será empregada para realizar a caracterização proteômica espacial do microambiente tumoral em amostras de tecido tumoral fixadas em formalina e embebidas em parafina (FFPE), selecionadas com base em critérios de representatividade e qualidade. As amostras serão cuidadosamente preparadas, incluindo o seccionamento em fatias finas de 5 µm e a adesão em lamínulas revestidas com poli-L-lisina. A coloração e a imagem multiplex serão realizadas seguindo o protocolo da Akoya Biosciences, utilizando um painel de 35 anticorpos e o corante nuclear DAPI. A aquisição de imagens de alta resolução será conduzida com um microscópio invertido Zeiss Axio Observer, equipado com câmera ORCA Flash 4.0 LT e conjunto de filtros 112 HE LED. Os parâmetros de aquisição, como intensidade do LED e tempos de exposição, serão cuidadosamente ajustados para cada canal de fluorescência. Serão adquiridas imagens em mosaico com ampliação de 5x, além de imagens detalhadas com objetiva de 20x, incluindo pilhas Z para cada anticorpo, com 11 planos e etapa de 1,5 micrômetros. O processamento das imagens CODEX será realizado utilizando o software Multiplex Processor, que realizará uma série de etapas cruciais para garantir a qualidade e a precisão dos dados. A deconvolução será aplicada para aprimorar a resolução espacial das imagens, seguida pela criação de imagens 2D a partir das pilhas 3D. Correções de sombreamento e background serão implementadas para normalizar as imagens e remover variações de iluminação. O registro de

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



ciclo corrigirá eventuais desvios mecânicos durante a aquisição, e valores negativos serão removidos para evitar artefatos. Em seguida, os tiles serão costurados em um mosaico completo, representando a área de tecido analisada. Os núcleos celulares serão segmentados e medidos quanto à localização espacial e intensidade de fluorescência, fornecendo informações valiosas sobre a distribuição e a expressão dos biomarcadores no microambiente tumoral. Finalmente, os dados serão formatados para análise posterior utilizando softwares como o CODEX® multiplex analysis viewer, ferramentas de código aberto ou outras ferramentas de citometria, permitindo a exploração detalhada das interações celulares e moleculares no tecido tumoral.

## **6.12. Investigação das imagens médicas utilizando IA**

### **6.12.1. Processamento das Imagens**

O processo de segmentação das imagens de TC e RM será conduzido em colaboração com o Departamento de Radiologia do ICESP, que auxiliará na seleção da região de interesse (ROI). Modelos baseados em redes neurais, como a U-Net 3D, serão utilizados para identificar padrões complexos nos dados volumétricos. Dada a diversidade de origens das imagens, uma etapa de pré-processamento será realizada, incluindo a normalização das intensidades e a aplicação de filtros para redução de ruído e artefatos. Caso o número de imagens disponíveis para treinamento e teste seja limitado, técnicas de aumento de dados, incluindo a geração de imagens sintéticas, serão aplicadas, além de rotações 3D, translações e espelhamento. Com o objetivo de otimizar o processamento e reduzir o consumo computacional, as imagens poderão ser reamostradas para uma resolução isotrópica e, se necessário, sub amostradas.

O processo de segmentação 2D das lâminas digitalizadas será conduzido em colaboração com o Departamento de Patologia do ICESP, que auxiliará na marcação da região de interesse. Inicialmente, as lâminas serão segmentadas em blocos de pixels de 224x224 não sobrepostos. Para aumentar a robustez do modelo de segmentação baseado na arquitetura U-Net 2D, empregaremos seis técnicas de aumento de imagem aleatório: rotação, espelhamento, dimensionamento, ajuste de contraste, ajuste de modelo de cores HSV e adição de ruído. Essas técnicas de aumento serão aplicadas durante o pré-processamento, resultando em uma maior

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



diversidade do conjunto de dados de treinamento. Outras arquiteturas de redes neurais, como VGG e ResNet, também poderão ser exploradas para comparação e otimização do desempenho. Uma etapa adicional de pré-processamento será realizada, incluindo a normalização das intensidades e, potencialmente, a aplicação de técnicas de coloração virtual para realçar características específicas do tecido neoplásico. Caso seja necessária, a técnica de aumento de dados também poderá ser aplicada às imagens completas, incluindo rotações 2D (90, 180, 270 graus), translação, espelhamento (horizontal e vertical) e variações de cor e contraste. Para processar regiões de interesse maiores que a capacidade de memória da rede neural, técnicas de tiling (divisão em blocos) e pirâmides de imagem serão utilizadas.

#### **6.12.2. Extração das características**

Inicialmente, a ferramenta SimpleITK será utilizada para leitura e processamento das imagens. A normalização será conduzida com TensorFlow, garantindo consistência nos níveis de intensidade entre as diferentes imagens obtidas de diferentes equipamentos. Para a extração de características, a biblioteca PyRadiomics (v3.1.0) será empregada para quantificar aspectos morfológicos, estatísticos e de textura. As categorias de características incluirão medidas relacionadas à forma e tamanho (características morfológicas), distribuição de intensidades (características de primeira ordem), bem como características derivadas de análises de matriz, como matriz de co-ocorrência em nível de cinza, matriz de zona de tamanho de nível de cinza, matriz de comprimento de execução de nível de cinza, matriz vizinha de diferença de tons de cinza, matriz de dependência de nível de cinza, entre outras.

Para as lâminas digitalizadas, após o pré-processamento e segmentação em blocos, utilizaremos redes neurais, com inclusão de arquiteturas como ResNet50, para extrair características histomorfológicas relevantes. Essa rede será treinada para aprender automaticamente padrões de textura, forma e intensidade que possam ser úteis para a classificação e análise do tecido. As características extraídas serão representadas como vetores em um espaço de alta dimensão.

Em ambos os casos (TC/RM e lâminas), arquiteturas pré-treinadas, como a VGG16 e ImageNet, poderão ser empregadas para a transferência de aprendizado. A camada de pooling será aplicada

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



para redução de dimensionalidade, enquanto as camadas mais profundas da rede irão captar padrões complexos. Após a extração de características, técnicas de agrupamento serão aplicadas aos vetores de características para identificar grupos de imagens (ou blocos de tecido, no caso das lâminas) com características semelhantes. Essa etapa auxiliará na identificação de padrões e posterior associação com informações clínicas, contribuindo para o desenvolvimento de modelos de diagnóstico e prognóstico mais precisos.

### **6.12.3. Seleção de características e classificação**

Diante da complexidade das características de alta dimensão extraídas das imagens radiológicas e lâminas histológicas digitalizadas, a metodologia será sensível à prevenção de overfitting e otimização da seleção de características. Para isso, serão implementados métodos baseados em filtro (SelectKBest, Variance Threshold, Select Percentile), métodos incorporados (Select from Model) e combinações de ambos (Variance Threshold & Select from Model, Variance Threshold & SelectKBest), aplicados tanto às características extraídas das imagens radiológicas quanto às obtidas a partir das lâminas histológicas digitalizadas. Todos os métodos serão integrados ao ambiente Python utilizando as bibliotecas Scikit-Learn e TensorFlow, garantindo eficiência computacional e coesão nas análises.

Serão implementados e comparados diversos classificadores, incluindo regressão logística, gradiente descendente estocástico, naive Bayes (tanto o padrão quanto o gaussiano), k-nearest neighbor, árvore de decisão, modelos dos discriminantes quadráticos, support vector machines e redes neurais. Para avaliar o desempenho dos modelos e selecionar o mais adequado, será utilizada a validação cruzada (CV) com 10 folds, com estratificação para garantir uma distribuição balanceada das classes em cada fold. O ajuste dos hiperparâmetros será realizado no conjunto de teste de cada fold, e este processo será repetido 20 vezes para obtenção de características estáveis.

A avaliação final dos modelos será conduzida em um conjunto de validação independente, contemplando dados internos e externos, para garantir uma estimativa mais realista do desempenho. As métricas adotadas incluirão a área abaixo da curva ROC (AUC), sensibilidade,

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, todas calculadas com seus respectivos intervalos de confiança. Além disso, técnicas de interpretabilidade, como SHAP ou LIME, serão aplicadas para identificar as características mais relevantes para a classificação em cada modalidade de imagem.

#### **6.12.4. Integração multimodal de dados para predição de resistência ao tratamento**

A resistência ao tratamento representa um dos maiores desafios no combate ao câncer gastrointestinal, impactando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento e a progressão desses tumores são impulsionados por uma intrincada rede de alterações moleculares em diversos níveis celulares, culminando na desregulação de processos vitais e na emergência de mecanismos de evasão terapêutica. A superação desse obstáculo exige uma compreensão profunda da biologia tumoral e a identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos que possam prever e combater a resistência. O avanço tecnológico possibilitou o desenvolvimento de novas tecnologias multiômicas, capazes de quantificar um número crescente de moléculas específicas, como genes, mRNAs, proteínas e metabólitos, em um sistema biológico intrinsecamente complexo e heterogêneo, elucidando suas inter-relações. Consequentemente, um volume substancial de dados tem sido gerado, demandando a criação de ferramentas robustas para a integração, visualização e armazenamento de dados multidimensionais.



As ferramentas e metodologias desenvolvidas pelo grupo de Biologia Computacional e Bioinformática do ICESP serão empregadas nas diferentes etapas da combinação de dados multiômicos neste projeto. Para integrar os dados multiômicos, serão utilizados métodos computacionais como iCluster (em R) ou MOFA+ (em Python), que permitem identificar padrões e clusters em dados de diferentes plataformas. A análise de vias de sinalização será realizada com ferramentas como GSEA (Gene Set Variation Analysis) ou ssGSEA (single-sample Gene Set Enrichment Analysis).

Entre as inúmeras possibilidades de investigação desses dados, muitas podem ser exploradas através de pacotes disponíveis em R e bibliotecas em Python para análise de dados,

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

como os provenientes do The Cancer Genome Atlas (TCGA) e do Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (CPTAC). Além disso, bancos de dados de sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq), como PanglaoDB, Single Cell Portal e Single Cell Expression Atlas, serão utilizados para aprofundar a compreensão da heterogeneidade tumoral e identificar subpopulações celulares relevantes para a resistência ao tratamento. Tecnologias de sequenciamento e espectrometria de massa permitirão a identificação de características tumorais relevantes, como neoantígenos, que também serão rastreados em bancos de dados como o TSNAdb e o dbPepNeo, e a caracterização de populações imunes, investigadas com o auxílio de ferramentas como o immunedeconv. O número de amostras, bem como os grupos a serem avaliados, será determinado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos ao longo do projeto. Estratégias de integração de dados possibilitarão a identificação de alvos que podem ser explorados como ferramentas preditivas por métodos não invasivos, auxiliando na detecção precoce de tumores e abrindo caminho para novas modalidades de tratamento.

Uma estratégia promissora para aprimorar ainda mais a identificação de alvos terapêuticos e preditivos é a investigação de neoantígenos. Esses peptídeos mutados, derivados de proteínas tumorais, têm o potencial de desencadear uma resposta imune específica contra o câncer, representando um alvo crucial para o desenvolvimento de terapias personalizadas e para a compreensão dos mecanismos de resistência ao tratamento. A predição computacional desses neoantígenos, crucial para o desenvolvimento de terapias personalizadas, percorre uma série de etapas complexas. Inicialmente, a partir dos dados de sequenciamento do genoma e/ou exoma do tumor, identificamos as mutações somáticas presentes nas células tumorais, comparando-as com o genoma normal do paciente, utilizando ferramentas como MuTect2, VarScan e Strelka2. Em seguida, essas mutações são traduzidas em potenciais peptídeos, considerando diferentes quadros de leitura e possíveis eventos de splicing alternativo. Algoritmos como NetMHCpan, NetMHCcons e MHCflurry são então empregados para prever a afinidade de ligação desses peptídeos às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) do paciente, um passo essencial para a apresentação aos linfócitos T. Posteriormente, os peptídeos preditos são filtrados e priorizados com base em critérios como afinidade de ligação ao MHC, expressão

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |



gênica, imunogenicidade, potencial de clivagem pelo proteassoma e ausência em tecidos normais. Finalmente, uma seleção dos neoantígenos preditos com maior potencial é submetida à validação experimental, consolidando a robustez da abordagem computacional e abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias inovadoras e personalizadas

#### **6.12.5. Integração multimodal de dados de imagem**

Além da análise molecular, a integração de dados de imagem desempenha um papel crucial na compreensão abrangente da biologia tumoral e na predição da resistência ao tratamento. A análise de imagens de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e lâminas histológicas digitalizadas, em conjunto com dados moleculares, oferece uma perspectiva única sobre as características fenotípicas e a heterogeneidade tumoral, abrindo caminho para o desenvolvimento de biomarcadores e modelos preditivos mais precisos.

Indo além da radiômica tradicional, que se concentra na extração de características quantitativas de imagens radiológicas, adotaremos uma abordagem multimodal, combinando informações de diferentes modalidades de imagem (TC, RM e lâminas) para capturar um espectro mais amplo de características tumorais. Para isso, algoritmos de segmentação avançados, como U-Net e Mask R-CNN, serão utilizados para delinear com precisão as regiões de interesse nas imagens. Em seguida, serão aplicadas técnicas de aprendizado profundo, como redes neurais convolucionais (CNNs), para extrair características relevantes de cada modalidade de imagem, incluindo informações sobre forma, textura, intensidade e relações espaciais.

As características extraídas serão combinadas em diferentes níveis de uma rede neural profunda, permitindo a captura de interações complexas entre os dados de imagem. Posteriormente, essas características serão integradas com dados moleculares, como expressão gênica, mutações e dados de neoantígenos, para construir modelos preditivos multimodais. Para alcançar essa integração, empregaremos ferramentas como TensorFlow, Keras, PyTorch, scikit-learn e MONAI, utilizando métodos de aprendizado de máquina supervisionado, como regressão logística, máquinas de vetores de suporte (SVMs) e redes neurais, com o objetivo de identificar

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

biomarcadores de imagem, desenvolver modelos preditivos, guiar a tomada de decisão clínica e potencialmente reduzir a necessidade de biópsias invasivas



A integração multimodal de dados de imagem permitirá:

- Identificar biomarcadores de imagem: Descobrir características de imagem associadas à resistência ao tratamento, auxiliando na estratificação de pacientes e na seleção de terapias.
- Desenvolver modelos preditivos: Construir modelos que integrem dados de imagem e moleculares para prever a resposta ao tratamento e o risco de resistência com maior precisão.
- Guiar a tomada de decisão clínica: Fornecer aos médicos informações visuais e quantitativas para auxiliar na seleção de terapias personalizadas e no monitoramento da resposta ao tratamento.
- Reduzir a necessidade de biópsias: Potencialmente identificar características de imagem que possam substituir ou complementar biópsias invasivas em alguns casos.

Nosso objetivo é desenvolver modelos preditivos robustos, integrando dados de imagem (TC, RM e lâminas digitalizadas), dados moleculares (genoma, transcriptoma, proteoma, entre outros) e dados de neoantígenos para:

- Prever a resposta e, crucialmente, a resistência ao tratamento neoadjuvante.
- Estratificar pacientes para novas condutas terapêuticas, considerando o potencial de resistência.
- Apoiar a decisão médica, fornecendo informações objetivas e quantitativas.
- Desenvolver ferramentas não invasivas para o monitoramento da resposta ao tratamento e a detecção precoce de recidivas e mecanismos de resistência.

A combinação da predição computacional de alvos moleculares com outras ferramentas de análise multiômica e a integração multimodal de dados de imagem permitirá uma compreensão mais profunda da biologia tumoral e da resistência ao tratamento, impulsionando o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para pacientes com câncer gastrointestinal. Além disso, os modelos desenvolvidos serão flexíveis e aptos para a inclusão de

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

novas informações moleculares, como as obtidas pelas análises de metabolômica e metagenômica, ampliando ainda mais a capacidade de predição e personalização das estratégias terapêuticas.

### **6.13. Coleta e armazenamento de Dados**

Será confeccionado para o estudo um Banco de Dados através da plataforma de coleta, gerenciamento e disseminação de dados de pesquisa do Research Electronic Data Capture (REDCap), e armazenado em servidores institucionais no Hospital das Clínicas da FMUSP, para cada um dos tipos de tumores incluídos. A inclusão de pacientes e preenchimento de dados do projeto ficará sob a responsabilidade dos sub-investigadores do estudo junto ao enfermeiro de pesquisa designado para o estudo. Os procedimentos automatizados de exportação para downloads de dados para programas como o Microsoft Excel e pacotes estatísticos comuns serão realizados a fim de garantir a segurança e confiabilidade dos dados do software.

Os dados do estudo serão coletados a partir de prontuário eletrônico médico, sem intervenção ou necessidade de coleta de dados direta com o paciente participante da pesquisa.

### **6.14. Análise estatística**

Os dados avaliados serão expressos em média e desvio padrão ( $\pm$  DP) para variáveis contínuas, e em número absoluto e porcentagem para dados categóricos. Realizaremos a comparação entre as variáveis quantitativas através do teste-t ou teste U de Mann-Whitney. A distribuição dos dados será analisada utilizando-se o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. A associação entre as variáveis categóricas se determinará por meio do teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher.

Os métodos diagnósticos para avaliação serão comparados. Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia serão expressos em porcentagem. O coeficiente de Kappa (k-score) será utilizado como índice para medir o grau de concordância. A interpretação dos valores dar-se-á conforme o proposto por



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Landis e Koch:  $k$  superior a 0,8 indica excelente concordância; entre 0,61 e 0,8, boa reprodutibilidade; entre 0,41 e 0,60, reprodutibilidade moderada; entre 0,21 e 0,4 reprodutibilidade baixa; e entre zero e 0,2, reprodutibilidade ruim. Valores negativos indicam discordância.

A coexpressão entre os genes estudados será realizada através da Correlação de *Pearson* (paramétrico) e *Spearman-rho* (não paramétrico). O coeficiente de correlação  $r \geq 0,7$  será considerado forte correlação,  $0,3 \leq r < 0,7$  correlação moderada e  $r < 0,3$ , correlação fraca. Valores negativos de  $r$  serão interpretados como grandezas inversamente proporcionais.

A sobrevida será estimada utilizando o método de Kaplan-Meier, e a diferença entre as curvas avaliadas através do teste de log-rank. A sobrevida livre de doença (SLD) será definida como o período entre a data da cirurgia e a recidiva ou óbito do paciente, ou da última consulta/seguimento; e a sobrevida global (SG) como o período entre a data da cirurgia até o óbito ou data do último contato com o paciente.

Para determinar os fatores de risco associados com a sobrevida, será calculado o risco relativo (“hazard ratios”) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox. As variáveis que atingirem significância na análise univariada serão incluídas no modelo multivariado para determinar quais fatores afetam o prognóstico de forma independente.

As análises estatísticas serão realizadas utilizando o programa estatístico SPSS versão 20.0 (SPSS, Chicago, IL. EUA). Os resultados serão considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

### VII - RESULTADOS ESPERADOS:

1. Disponibilizar evidências de biomarcadores que possam prever a resposta à nQT em nosso meio, no cenário de mundo-real (não controlado), a partir de pacientes operados em Instituição de atendimento especializado com tratamento oncológico de alto volume.
2. Ampliar o acesso à medicina personalizada, através da adoção da terapia individualizada para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).
3. Redução do número de procedimentos invasivos no tratamento do câncer



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



4. Aperfeiçoar tratamento oncológico através de definição de conduta com base em características específicas de cada paciente (medicina personalizada), evitando perda de tempo e custo com tratamentos ineficazes ou que não trarão benefício ao paciente.
5. Disponibilizar dados para avaliação de custo-eficácia para aplicação no sistema público de saúde.
6. A partir dos dados obtidos, propor estratégia de aplicação dos resultados na prática diagnóstica factível ao SUS (medicina translacional), possibilitando aprimoramento e refinamento do tratamento oncológico aos pacientes atendidos.
7. Estabelecer a conduta quanto à decisão terapêutica para os tumores avaliados, possibilitando validação externa dos resultados.
8. Destacar o percentual de pacientes que não respondem ao tratamento convencional (QT padrão), e que talvez poderiam se beneficiar de outras terapias existentes, fornecendo dados para avaliação de potencial benefício da incorporação de outros tratamentos à Rede Pública de Saúde. O que poderia reduzir também custo com terapias ineficazes, além de diminuir a taxa de pacientes que progridem por ausência de droga específica e permanecem em tratamento paliativo.
9. Como a Instituição destaca-se pela formação de profissionais da área de saúde, o estudo irá contribuir para a formação e capacitação dos profissionais na instituição para a execução e aplicação das técnicas desenvolvidas no estudo.
10. Reforçar o papel do ICESP de buscar a excelência e a vanguarda, divulgando ao fim do projeto os resultados em nosso país e no exterior.

**VIII - ASPECTOS ÉTICOS:**

O projeto será encaminhado à Comissão Científica de Ensino e Pesquisa (CCEP do ICESP) e à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq), para apreciação ética.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Todos os membros da equipe do projeto receberam o treinamento de Boas Práticas Clínicas (GCP-ICH) e são capacitados e treinados para os procedimentos que realizarão no projeto, para garantir a segurança dos participantes de pesquisa.

Todos os participantes serão informados dos procedimentos, riscos e benefícios do estudo, terão todas as dúvidas sanadas e assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deste projeto que será submetido ao CCEP/CAPPesq-FMUSP.

O Investigador Responsável e demais investigadores comprometem-se a cumprir todos os Termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução 466/12, 251/97, 292/99, 346/05 e complementares do CNS/Ministério da Saúde e ANVISA, incluindo tornar público os resultados desta pesquisa, sejam eles favoráveis ou não.

Os dados dos participantes de pesquisa serão armazenados durante 5 anos após o término do estudo. A confidencialidade e o sigilo das informações serão respeitados.

#### **IX - CRONOGRAMA DE ATIVIDADES:**

##### **Atividades – Implantação do Projeto de Pesquisa:**

- Submissão do projeto ao Comitê de Ética Local (CCEP/CAPPesq-FMUSP)
- Aprovação Ética

##### Início do Projeto

1. Elaboração de CRF eletrônica – Banco de Dados RedCAP
2. Iniciação - contratação de RH
3. Atividades de recursos humanos contratado
4. Iniciação - compra de material/reagentes
5. Seleção e inclusão de pacientes
6. Coleta e processamento das amostras
7. Início de quimioterapia e quimiorradioterapia pré-operatória
8. Tratamento cirúrgico / avaliação anatomopatológica



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



9. Análises de genômica e transcriptômica
10. Análises de metabolômica e proteômica global
11. Análises de proteômica global e espacial
12. Análises de metagenômica
13. Análise estatística e de bioinformática
14. Estudos confirmatórios
15. Divulgação de resultados (redação do manuscrito para publicação e participação em congresso)
16. Prestação de contas

### X - Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249.
2. Santos MdO, Lima FCdSd, Martins LFL, et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia 2023;69.
3. Ramos M, Pereira MA, Yagi OK, et al. Surgical treatment of gastric cancer: a 10-year experience in a high-volume university hospital. Clinics (São Paulo) 2018;73:e543s.
4. Nahas S, Nahas C, Bustamante-Lopez L, et al. PROGNOSTIC FACTORS FOR LEFT COLECTOMY FOR COLON CANCER: A TEN YEARS EXPERIENCE OF A SINGLE UNIVERSITY INSTITUTION. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) 2017;30:103-107.
5. Tustumi F, Kimura C, Takeda F, et al. PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) 2016;29:138-141.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



6. Nahas S, Nahas C, Bustamante-Lopez L, et al. Outcomes of surgical treatment for patients with distal rectal cancer: A retrospective review from a single university hospital. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* 2020;85.
7. Nahas C, Marques C, Junior U, et al. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS E DOS FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO SUBMETIDOS A QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE E EXCISÃO TOTAL DO MESORRETO, 2023.
8. Proserpio I, Rausei S, Barzaghi S, et al. Multimodal treatment of gastric cancer. *World J Gastrointest Surg* 2014;6:55-8.
9. Borggreve A, Kingma B, Domrachev S, et al. Surgical treatment of esophageal cancer in the era of multimodality management: Surgical treatment of esophageal cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018;1434.
10. Charruf AZ, Ramos M, Pereira MA, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients: A case-control study. *J Surg Oncol* 2020;121:833-839.
11. Hong S, Pereira MA, Victor CR, et al. PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY VERSUS UPFRONT SURGERY FOR ADVANCED GASTRIC CANCER: A PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2023;36.
12. Takeda FR, Kodama Pertille Ramos MF, Pereira MA, et al. Predictive factors of recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction in the multimodal era. *Am J Surg* 2021;221:631-636.
13. Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127.
14. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv22-iv40.
15. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:992-1004.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



16. Ramos M, de Castria TB, Pereira MA, et al. Return to Intended Oncologic Treatment (RIOT) in Resected Gastric Cancer Patients. *J Gastrointest Surg* 2019.
17. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1005-1020.
18. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, et al. Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2019.
19. Takeda F, Tustumi F, Obregon C, et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grade Based on Ryan Score in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophagus. *Annals of Surgical Oncology* 2019;27.
20. Takeda F, Viyuela M, Junior J, et al. Variables Associated to Pathologic Complete Response, Overall Survival and Disease-Free Survival in the Neoadjuvant Setting for Esophageal Cancer: A Retrospective Cohort Analysis. *International Surgery* 2019;103:214-221.
21. Nahas S, Nahas C, Marques C, et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 2016;59:255-263.
22. Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0189294.
23. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541:169-175.
24. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
25. Network CGA. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-7.
26. Vailati BB, São Julião GP, Habr-Gama A, et al. Nonoperative Management of Rectal Cancer: The Watch and Wait Strategy. *Surg Oncol Clin N Am* 2022;31:171-182.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



27. Tustumi F, Albenda D, Sallum R, et al. 18F-FDG-PET/CT-measured parameters as potential predictors of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *Radiologia Brasileira* 2022;55.
28. Tustumi F, Takeda F, Duarte P, et al. 302 IS 18F-FDG PET/CT PARAMETERS USEFUL IN PREDICTING PATHOLOGICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY FOR ESOPHAGEAL CARCINOMA? *Diseases of the Esophagus* 2020;33.
29. Nahas C, Nahas S, Ortega C, et al. CAN MRI PREDICT PATHOLOGIC RESPONSE OF RECTAL CANCER AFTER NEOADJUVANT TREATMENT? *Diseases of the Colon & Rectum* 2014;57:E147-E148.
30. Safatle-Ribeiro A, Marques C, Pires C, et al. Diagnosis of Clinical Complete Response by Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) After Chemoradiation for Advanced Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2021;25(2):357-368.
31. Nahas S, Nahas C, Cama G, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance to assess treatment response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdominal Radiology* 2019;44:1-9.
32. de Gouw D, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1156-1171.
33. Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, et al. One-level step section histological analysis is insufficient to confirm complete pathological response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Techniques in Coloproctology* 2017;21:745-754.
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
35. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer 2017.
36. Kamarajah S, Nepogodiev D, Bekele A, et al. Mortality from esophagectomy for esophageal cancer across low, middle, and high-income countries: An international cohort study. *European Journal of Surgical Oncology* 2021;47.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



37. Rocha JR, D R, Peixoto A, et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of oesophageal cancer. *ecancermedicalsecience* 2021.
38. Ronellenfitsch U, Klose J, Kleeff J. Multimodal Therapy of Upper Gastrointestinal Malignancies. *Cancers (Basel)* 2021;13.
39. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098.
40. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012;366:2074-2084.
41. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
42. Urakawa S, Makino T, Yamasaki M, et al. Lymph Node Response to Neoadjuvant Chemotherapy as an Independent Prognostic Factor in Metastatic Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2021;273:1141-1149.
43. Saliba G, Detlefsen S, Carneiro F, et al. Tumor regression grading after neoadjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of an international Delphi consensus survey. *Hum Pathol* 2021;108:60-67.
44. Takeda F, Sallum R, Ribeiro U, et al. Laparoscopic transhiatal esophagectomy in esophageal cancer patients with high-risk post-operative complications. *Diseases of the Esophagus* 2021;35.
45. Takeda F, Tustumi F, Cecconello I. ASO Author Reflections: Evaluation of Tumor Regression After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Carcinoma—How to Do It? *Annals of Surgical Oncology* 2019;27:1-2.
46. Harada G, Bonadio R, Araújo F, et al. Induction Chemotherapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2020;51.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



47. Chevallay M, Jung M, Chon S-H, et al. Esophageal cancer surgery: review of complications and their management. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2020;1482.
48. Tustumi F, Duarte P, Albenda D, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography metabolic parameters measured in the primary tumor and suspicious lymph nodes before neoadjuvant therapy in patients with esophageal carcinoma. *Nuclear Medicine Communications* 2020;Publish Ahead of Print.
49. Tustumi F, Takeda F, Viyuela M, et al. The value of cellular components of blood in the setting of trimodal therapy for esophageal cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2019;121.
50. Mota F, Cecconello I, Takeda F, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *International Journal of Surgery* 2018;54.
51. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64:765-9.
52. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-65.
53. Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, et al. NEOSCOPE: a randomised Phase II study of induction chemotherapy followed by either oxaliplatin/capecitabine or paclitaxel/carboplatin based chemoradiation as pre-operative regimen for resectable oesophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:48.
54. Tustumi F, Takeda F, Kimura C, et al. Esophageal carcinoma: Is Squamous Cell Carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal Study in a Quaternary High volume Hospital in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia* 2016;53:44-48.
55. Semenkovich TR, Meyers BF. Surveillance versus esophagectomy in esophageal cancer patients with a clinical complete response after induction chemoradiation. *Ann Transl Med* 2018;6:81.



**Descrição do Projeto - PRONON**

**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



56. Richter F, Henssen C, Steiert TA, et al. Combining Solid and Liquid Biopsy for Therapy Monitoring in Esophageal Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24.
57. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology* 2006;12:354-362.
58. Ramos M, Ribeiro Junior U, Viscondi JKY, et al. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2018;64:611-619.
59. Fukayama M, Rugge M, Washington MK. Tumours of the stomach. In: *Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2019.
60. JGCA. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1-21.
61. Ramos M, Pereira MA, de Mello ES, et al. Gastric cancer molecular classification based on immunohistochemistry and in situ hybridization: Analysis in western patients after curative-intent surgery. *World J Clin Oncol* 2021;12:688-701.
62. Pereira MA, Ramos M, Faraj SF, et al. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol* 2018.
63. Kassab P, da Costa WL, Jr., Jacob CE, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer in Brazil: current status and perspectives-a report from the Brazilian Laparoscopic Oncologic Gastrectomy Group (BLOGG). *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:45.
64. Dias AR, Jacob CE, Ramos M, et al. Laparoscopic D2 Gastrectomy for Gastric Cancer: Mid-Term Results and Current Evidence. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:495-502.
65. Ramos M, Barchi LC, Weston AC, et al. MINIMALLY INVASIVE SURGERY FOR GASTRIC CANCER: PARADIGM SHIFT. *Arq Bras Cir Dig* 2019;32:e1483.
66. Ramos M, Pereira MA, Dias AR, et al. Laparoscopic gastrectomy for early and advanced gastric cancer in a western center: a propensity score-matched analysis. *Updates Surg* 2021;73:1867-1877.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



67. Ribeiro U, Jr., Dias AR, Ramos M, et al. Short-Term Surgical Outcomes of Robotic Gastrectomy Compared to Open Gastrectomy for Patients with Gastric Cancer: a Randomized Trial. *J Gastrointest Surg* 2022;26:2477-2485.
68. Dias AR, Pereira MA, Ramos M, et al. Preoperative chemotherapy is a better strategy than upfront surgery in cT4 gastric cancer. *J Surg Oncol* 2022;126:132-138.
69. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1697-1708.
70. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2019;393:1948-1957.
71. Marrelli D, Polom K, de Manzoni G, et al. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? *World journal of gastroenterology* 2015;21:7954-7969.
72. Mokadem I, Dijksterhuis WPM, van Putten M, et al. Recurrence after preoperative chemotherapy and surgery for gastric adenocarcinoma: a multicenter study. *Gastric Cancer* 2019.
73. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003;98:1521-30.
74. Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2721-7.



INSTITUTO DO  
CÂNCER  
DO ESTADO DE  
SÃO PAULO  
DECANIO PRIMA DE OLIVEIRA

### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



FUNDAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA

75. Blackham AU, Greenleaf E, Yamamoto M, et al. Tumor regression grade in gastric cancer: Predictors and impact on outcome. *J Surg Oncol* 2016;114:434-9.
76. Fujitani K, Mano M, Hirao M, et al. Posttherapy nodal status, not graded histologic response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1936-43.
77. Wada Y, Nishi M, Yoshikawa K, et al. Lymph node response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor in gastric cancer. *Oncol Lett* 2022;24:415.
78. Bausys A, Senina V, Luksta M, et al. Histologic Lymph Nodes Regression after Preoperative Chemotherapy as Prognostic Factor in Non-metastatic Advanced Gastric Adenocarcinoma. *J Cancer* 2021;12:1669-1677.
79. Dias AR, Pereira MA, Mello ES, et al. Carnoy's solution increases the number of examined lymph nodes following gastrectomy for adenocarcinoma: a randomized trial. *Gastric Cancer* 2016;19:136-42.
80. Rausei S, Ruspi L, Rosa F, et al. Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly co-morbid gastric cancer patients: A retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1881-1889.
81. Dias AR, Pereira MA, Ramos M, et al. IMPACT OF AGING IN THE SURGICAL OUTCOMES OF GASTRIC CANCER PATIENTS. *Arq Gastroenterol* 2021;58:93-99.
82. Ramos M, Pereira MA, Dias AR, et al. Surgical outcomes of gastrectomy with D1 lymph node dissection performed for patients with unfavorable clinical conditions. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:460-465.
83. Silva FDA, Pereira MA, Ramos M, et al. GASTRECTOMY IN OCTOGENARIANS WITH GASTRIC CANCER: IS IT FEASIBLE? *Arq Bras Cir Dig* 2021;33:e1552.
84. Reddavid R, Sofia S, Chiaro P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Is it a must or a fake? *World J Gastroenterol* 2018;24:274-289.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



85. Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2108-18.
86. Heger U, Blank S, Wiecha C, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach? *Ann Surg Oncol* 2014;21:1739-48.
87. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, et al. Expression Profile of Markers for Targeted Therapy in Gastric Cancer Patients: HER-2, Microsatellite Instability and PD-L1. *Mol Diagn Ther* 2019;23:761-771.
88. Pereira MA, Ramos M, Dias AR, et al. Scoring systems for PD-L1 expression and their prognostic impact in patients with resectable gastric cancer. *Virchows Arch* 2020.
89. Ramos M, Pereira MA, Amorim LC, et al. Gastric cancer molecular classification and adjuvant therapy: Is there a different benefit according to the subtype? *J Surg Oncol* 2020;121:804-813.
90. Bain GH, Petty RD. Predicting response to treatment in gastroesophageal junction adenocarcinomas: combining clinical, imaging, and molecular biomarkers. *Oncologist* 2010;15:270-84.
91. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1197-1203.
92. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology* 2018;23:1-34.
93. Ghadimi M, Rödel C, Hofheinz R, et al. Multimodal Treatment of Rectal Cancer. *Deutsches Arzteblatt international* 2022;119:570-580.
94. Aytaç E, Özer L, Baca B, et al. Optimizing the Personalized Care for the Management of Rectal Cancer: A Consensus Statement. *The Turkish journal of*



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology 2022;33:627-663.

95. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.

96. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:e185896.

97. Kokaine L, Gardovskis A, Gardovskis J. Evaluation and Predictive Factors of Complete Response in Rectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2021;57:1044.

98. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:501-513.

99. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018;391:2537-2545.

100. Wang QX, Zhang R, Xiao WW, et al. The watch-and-wait strategy versus surgical resection for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2021;16:16.

101. Cui CL, Luo WY, Cosman BC, et al. Cost Effectiveness of Watch and Wait Versus Resection in Rectal Cancer Patients with Complete Clinical Response to Neoadjuvant Chemoradiation. *Ann Surg Oncol* 2022;29:1894-1907.

102. Vatandoust S, Wattchow D, Sposato L, et al. A longitudinal cohort study of watch and wait in complete clinical responders after chemo-radiotherapy for localised rectal cancer: study protocol. *BMC Cancer* 2022;22:222.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



103. Cotti G, Pandini R, Braghiroli O, et al. Outcomes of Patients With Local Regrowth After Nonoperative Management of Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Diseases of the Colon & Rectum* 2021; Publish Ahead of Print.
104. Hoff PMG, Estevez Diz MDP, Testa L. *Manual de Conduas em Oncologia - ICESP*. São Paulo: Atheneu, 2018.
105. Barchi LC, Ramos M, Dias AR, et al. BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 2): UPDATE ON TREATMENT. *Arq Bras Cir Dig* 2021;34:e1563.
106. Barchi LC, Ramos M, Yagi OK, et al. BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION GUIDELINES (PART 1): AN UPDATE ON DIAGNOSIS, STAGING, ENDOSCOPIC TREATMENT AND FOLLOW-UP. *Arq Bras Cir Dig* 2020;33:e1535.
107. BARCHI LC, RAMOS MFKP, DIAS AR, et al. II BRAZILIAN CONSENSUS ON GASTRIC CANCER BY THE BRAZILIAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 2020;33.
108. Pereira MA, Dias AR, Faraj SF, et al. Carnoy's solution is an adequate tissue fixative for routine surgical pathology, preserving cell morphology and molecular integrity. *Histopathology* 2015;66:388-97.
109. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-6.
110. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. *College of American Pathologists (CAP)* 2022; Version: 4.2.1.1.
111. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, Nadalin W, Gansl R, Sousa AH Jr, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998 Sep;41(9):1087-96.
112. Habr-Gama A et al. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for



**Descrição do Projeto - PRONON**

**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



standardization Dis Colon Rectum. 2010 Dec;53(12):1692-8. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f42b89.

113. Habr-Gama et al. Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation. Dis Colon Rectum. 2016 Apr;59(4):264-9. doi: 10.1097/DCR.0000000000000543.

114. Nahas CS, Nahas SN, Marques CFS, Ribeiro JR U, et al Prognostic factors for local recurrence in patients with rectal cancer submitted to neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision. Clinics. 2024 Aug 9:79:100464. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100464.

115. Nahas SC et al. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2016 Apr;59(4):255-63.

116. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Lata J, Baba ER, Lenz L, da Costa Martins B, Kawaguti F, Moura RN, Pennacchi C, Gusmon C, de Lima MS, de Paulo GA, Nahas CS, Marques CF, Imperiale AR, Cotti GC, Maluf-Filho F, Nahas SC. The Role of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy (pCLE) in the Diagnosis of Sustained Clinical Complete Response Under Watch-and-Wait Strategy After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma: a Score Validation. J Gastrointest Surg. 2023;27(9):1903-1912.

117. Kobayashi, Silvia T. et al Integrated care pathway for rectal cancer treatment health care resource utilization, costs, and outcomes. International Journal of Evidence-Based Healthcare 15(2):p 53-62, June 2017. | DOI: 10.1097/XEB.0000000000000099

118. Hurkman W, Tanaka C K (1986). Solubilization of plant membrane proteins for analysis by two-dimensional gel electrophoresis. Plant Physiology, 81: 802-806.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



119. Bradford M M (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248–54.

120. Macron et al., 2020. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105704>

121. Laemmli U K. (1970). Cleavage of structural proteins during assembly of head of bacteriophage-T4. Nature, 227(5259): 680-685

122. Gullberg J., Jonsson P., Nordström A., Sjöström M., Moritz T. (2004) Design of experiments: an efficient strategy to identify factors influencing extraction and derivatization of Arabidopsis thaliana samples in metabolomic studies with gas chromatography/mass spectrometry. Analytical Biochemistry 331, 283-295.



123. Schauer N., Steinhauser D., Strelkov S., Schomburg D., Allison G., Moritz T., Kopka J. (2005) GC-MS libraries for the rapid identification of metabolites in complex biological samples. FEBS Letters 579:1332-1337.

124. Xia J., Mandal R., Sinelnikov I. V., Broadhurst D., Wishart D. S. (2012). MetaboAnalyst 2.0 - a comprehensive server for metabolomic data analysis. Nucleic Acids Research, 2012, Vol. 40, Web Server issue W127-W133.

**c) Descrever os resultados anuais esperados, decorrentes da execução do projeto, seus indicadores e respectivas metas a serem atingidas;**

#### **Ano 01**

- Aquisição de Materiais Consumíveis.
- Contratação de Recursos Humanos (RH).
- Seleção e Inclusão de parte dos pacientes para o estudo.
- Realização de coletas e processamento de material biológico.

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

- Porcentagem de dados monitorados.
- Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.
- Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica).

#### **Ano 02**

- Aquisição de Materiais Consumíveis.
- Seleção e Inclusão de parte dos pacientes para o estudo.
- Realização de coletas e processamento de material biológico.
- Porcentagem de dados monitorados.
- Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.
- Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica e proteômica espacial).

#### **Ano 03**



- Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.
- Realização de coletas e processamento de material biológico.
- Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica).
- Avaliação de resultados finais.
- Validação dos achados e Estudo confirmatórios.
- Apresentação em congresso de resultados finais.
- Confecção de manuscritos para publicação.



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



| RESULTADOS ESPERADOS                     |   | INDICADOR   | META QUANTITATIVA           |
|--|---|---|-----------------------------|
| Ano 01                                   | Aquisição de Materiais  | % de material comprado / total de material solicitado   | 50% do material             |
|  | Contratação de RH   | Contratação   | 10                          |
|  | Seleção e Inclusão de parte dos pacientes para o estudo   | No pcts assinaram TCLE/Total de pcts previsto no estudo | 50%                         |
|  | Realização de coletas e processamento de material biológico   | No de amostras processadas /Total de amostras coletadas | 100%                        |
|  | Porcentagem de dados Monitorados  | % dados coletados/Total de dados disponíveis            | 100%                        |
|  | Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.                                       | No pcts tratados/Total de pcts incluídos                | 100%                        |
|  | Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica) | No de amostras avaliadas/Total de amostras coletadas    | 100% das amostras coletadas |
| Ano 02                                   | Aquisição de Materiais  | % de material comprado / total de material solicitado   | 50%                         |
|  | Seleção e Inclusão de parte dos pacientes para o estudo   | No pcts assinaram TCLE/Total de pcts previsto no estudo | 50%                         |
|  | Realização de coletas e processamento de material biológico   | No de amostras processadas /Total de amostras coletadas | 100%                        |
|  | Porcentagem de dados Monitorados  | % dados coletados/Total de dados disponíveis            | 100%                        |
|  | Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.                                       | No pcts tratados/Total de pcts incluídos                | 100%                        |
|  | Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica) | No de amostras avaliadas/Total de amostras coletadas    | 100% das amostras coletadas |
| Ano 03                                   | Realização dos tratamentos (quimioterapia/quimiorradioterapia/cirurgia) nos pacientes recrutados.                                       | No pcts tratados/Total de pcts incluídos                | 10%                         |
|  | Realização de coletas e processamento de material biológico   | No de amostras processadas /Total de amostras           | 100%                        |
|  | Análise das amostras pelas metodologias descritas (genômica, transcriptômica, metabolômica, proteômica global e espacial, metagenômica) | No de amostras processadas /Total de amostras coletadas | 100% das amostras coletadas |
|  | Avaliação de resultados finais  | % dados avaliados / dados totais                        | 100%                        |
|  | Validação dos achados e Estudo confirmatórios   | % de dados validados/total de dados avaliados           | 100%                        |
|  | Apresentação em congresso de resultados finais  | Submissão de resumo                                     | 6 resumos aceitos           |
| Confecção de manuscritos para publicação | Submissão de artigo   | 6 manuscritos submetidos                                |                             |

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

**d) Descrever os produtos gerados com a execução do projeto, seus indicadores e metas;**

| PRODUTO   | INDICADOR  | META   | META QUANTITATIVA  |
|---|--|--|--|
| 1 Criação de fluxo integrado personalizado (FIP) de tratamento, através de definição de características moleculares   | Quantidade de fluxos desenvolvidos                             | Desenvolvimento de critérios para seleção de pacientes com benefício do tratamento neoadjuvante (QT/QRT) ou cirurgia de princípio.   | 3 fluxos (CCR, Esôfago, Estômago)  |
| 2 Banco de alterações moleculares em pacientes com tumores gastroesofágicos e colorretal  | Quantidade de banco de dados de alta qualidade gerados         | Caracterização do perfil molecular dos tumores digestivos em circunstâncias clínico-patológicas específicas  | 1 base de dados  |
| 3 Ferramentas de monitoramento de progressão de doença: painel do perfil genético, epigenético e imunoproteico dos tumores do aparelho digestivo - esôfago, estômago, e colorretal - para a seleção das alterações moleculares específicas capazes de auxiliar no diagnóstico, prognóstico e resposta ao tratamento de cada tipo de câncer. | Quantidade de ferramentas desenvolvidas                        | Determinação de marcadores de resposta terapêutica, recidiva e prognóstico   | 1 ferramenta   |
| 4 Painéis de análise para uso em procedimentos menos invasivos  | Quantidade de métodos gerados                                  | Desenvolvimento de metodologia para detecção das alterações encontradas em saliva, e plasma, possibilitando monitoramento da resposta e diagnóstico precoce de progressão do tumor   | 3 métodos (1 CCR, 1 Esôfago; 1 Estômago)   |
| 5 Metodologia de integração de dados clínico-patológicos e moleculares para a predição de resposta ao tratamento neoadjuvante   | Quantidade de métodos desenvolvidos                            | Aumentar a frequência de pacientes que podem ser indicados à cirurgia menos invasiva ou seguimento ambulatorial (WW), sem necessidade de ressecção.  | 1 método   |
| 6 Dissertações de mestrado e teses de doutorado   | Quantidade de alunos matriculados em programa de pós-graduação | Contribuir para formação acadêmica de participantes  | 4 alunos matriculados  |
| 7 Disponibilização de dados para estimativas de custo efetividade na aplicação de FIP no tratamento dos tumores incluídos no estudo, em hospital público de alta complexidade.  | Performance dos desfechos atingidos                            | Integração das tecnologias envolvidas no estudo para diminuir custos hospitalares relacionados às complicações locais e sistêmicas do tratamento cirúrgico do câncer pela diminuição dos procedimentos invasivos em pacientes responsivos ou apenas em seguimento. | Taxa de pacientes que não completam o tratamento proposto; Taxa de pacientes que realizaram a cirurgia; Taxa de pacientes com resposta clínica completa (cRC); Taxa de pacientes em seguimento ambulatorial (WW), com preservação de órgão; Taxa de pacientes com resposta patológica completa (cRP) |
| 8 Treinamento das equipes multidisciplinares para o uso integrado desta tecnologia, para formação de líderes, tutores e profissionais de assistência à comunidade.  | Quantidade de equipes treinadas                                | Formação de líderes, tutores e profissionais de assistência à comunidade treinados e habilitados para o uso integrado das tecnologias.   | 7 equipes: cirurgia, endoscopia, oncologia clínica, patologia, enfermagem; biólogos, pesquisa.   |
| 9 Apresentação de trabalhos em evento científicos nacionais e internacionais  | Quantidade de resumos enviados/resumos aceitos                 | Divulgação Científica em evento  | 6 resumos publicados   |
| 10 Publicações científicas em revistas na área.   | Quantidade de artigos submetidos/publicados                    | Divulgação Científica em meio eletrônico   | 6 artigos submetidos/publicados  |



**e) Descrever as atividades de monitoramento e de avaliação e seus respectivos valores;**

O monitoramento do estudo dar-se-á através da criação de banco de dados em RedCAP para acompanhamento da pesquisa, inclusão de pacientes e tabulação periódica.

Periodicamente serão avaliados o volume de inclusões, TCLEs, registros em documentos fonte, realização de sequenciamento e entrega de resultados.



Ademais, serão conduzidas reuniões mensais com a equipe de enfermeiras de pesquisa, para avaliação do andamento do estudo e fluxo de coleta das amostras dos pacientes.

Metas de acompanhamento:

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tempo de aquisição de materiais no prazo</li> <li>● % de pacientes incluídos no estudo</li> <li>● % de amostras coletadas</li> <li>● % de amostras avaliadas (por cada metodologia proposta)</li> <li>● % de pacientes que iniciaram a QT/QRT neoadjuvante</li> <li>● % de pacientes que concluíram o tratamento neoadjuvante</li> <li>● % de cirurgias realizadas</li> <li>● % de dados coletados e inseridos em Banco de Dados (RedCAP)</li> <li>● % de pacientes em seguimento</li> </ul> |
|   |

|   |
|---|
| <p><b>f) Descrever a abrangência do projeto quanto a:</b></p>   |
| <p><b>I - População e/ou instituição beneficiada:</b></p> <p><b>Instituição beneficiada: ICESP (CNES - 6123740).</b></p> <p><b>Instituição</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Desenvolvimento de estratégias para conduta terapêutica personalizada;</li> <li>● Padronização de fluxos e procedimentos;</li> <li>● Interrupção de quimioterapia fútil em pacientes que não respondem ao tratamento;</li> <li>● Segurança para adotar procedimentos de preservação de órgão, diminuindo carga de exames de seguimento para monitoramento de recidiva;</li> <li>● Treinamento dos profissionais de saúde que terão contato com metodologias inovadoras;</li> <li>● Incorporação de novas tecnologias no SUS, possibilitando desenvolvimento de testes diagnósticos para uso racional de recursos assistenciais baseados nos resultados deste estudo;</li> <li>● Aprimorar o conhecimento em pesquisa clínica dos profissionais participantes;</li> <li>● Elevar produção científica da Instituição decorrente do projeto;</li> <li>● Contribuir para a titulação acadêmica de participantes.</li> </ul> <p><b>População</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Acesso a exames diagnósticos de alto nível;</li> </ul> |

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

- Individualização do tratamento, evitando efeitos colaterais e impacto na qualidade de vida com tratamentos não efetivos (QT e preservação de órgãos).
- Melhoria na condução clínica através da incorporação de estudos translacionais.

### **II - Dimensão geográfica, com indicação de UF/município beneficiário**

O projeto contará com a participação de pacientes atendidos no ICESP/HC-FMUSP. Estes pacientes são provenientes majoritariamente de distritos do município de São Paulo e Grande São Paulo. Indiretamente, os resultados obtidos a partir deste projeto devem beneficiar os portadores de câncer em toda a comunidade Brasileira.

### **III - Número de vagas ofertadas**

- Dois enfermeiros de pesquisa;
- Um pesquisador júnior;
- Um monitor de pesquisa
- Quatro bolsas de Treinamento Técnico IV (Referência FAPESP: bolsista TT-IV)
- Duas bolsas de Doutorado I (Referência FAPESP: bolsista DR-I)

Contratação temporária por 32 meses, exceto monitor de pesquisa que terá contratação de 36 meses, conforme vigência do projeto.

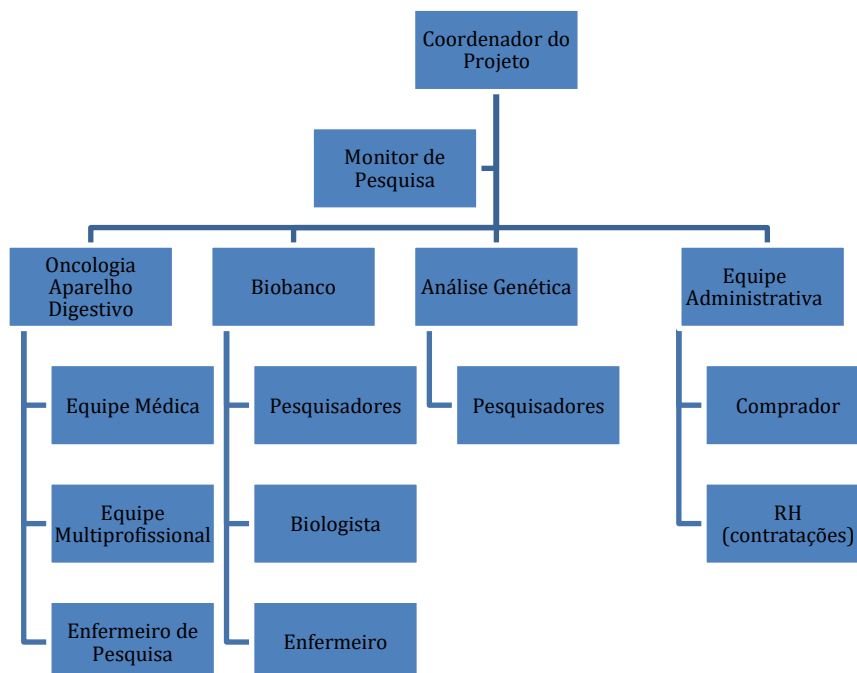
### **g) Quando aplicável, descrever formas de disseminação dos resultados do projeto, tais como:**

- Apresentação dos processos, procedimentos e resultados em eventos na instituição para as equipes multidisciplinares e multiprofissionais, a fim de contribuir com o conhecimento científico acerca de novas metodologias de avaliação de resposta ao tratamento e monitoramento da doença durante o seguimento dos pacientes.
- Apresentação dos resultados em eventos e congressos científicos específicos, para serem avaliados e discutidos com pesquisadores de outros institutos de pesquisa.
- Publicação em periódicos indexados, para avaliação de toda a comunidade científica.
- Difusão dos conhecimentos adquiridos em seminários científicos.

- Criação de infográficos e/ou representações visuais para divulgação digital (redes sociais, site institucional, etc), para transmitir informações básicas sobre a temática do estudo (tratamento dos tumores gastrointestinais) ao público em geral não médico.
- Realização de curso de atualização de métodos de diagnóstico moleculares para profissionais da área em evento científico.
- Produção de conteúdo audiovisual educativo para divulgação online, como contrapartida Institucional.
- Participação da equipe e envolvidos no projeto nas campanhas “Março Azul Marinho - mês da conscientização sobre o câncer colorretal”, “Abril Azul Claro, mês da conscientização sobre o câncer de esôfago”, e no “Setembro Roxo, mês da conscientização sobre o câncer de estômago”; através da realização de entrevistas, palestras, vídeos educativos a serem apresentados durante a campanha promovida pelo ICESP, com foco na população em geral.

## H) Apresentar Organograma, Quadro de Atribuições e currículo Lattes:

### H1. Organograma





**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



## H2. Quadro de Atribuições

| Grupos e Equipes                              | Atividade |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
|---|-----------|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|----|
|   | 1         | 2  | 3  | 4  | 5  | 6 | 7 | 8 | 9  | 10 | 11 | 12 |
| Biobanco                                      |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Estatística/Bioinformática                    |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Enfermeira de Pesquisa                        |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Administrativa                                |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Carlos Alberto Labate                         |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Maria A. A. K. Folgueira                      |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Anatomia Patológica                           |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Monitor de Pesquisa                           |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Endoscopia                                    |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Oncologia Clínica                             |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Cirurgia do CCR                               |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Cirurgia do Estômago e Esôfago                |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Ulysses Ribeiro Junior                        |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Coordenação Geral                             | R         |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |    |
| Compras - materiais de consumo e equipamentos | C         |    |    |    |    |   | R | P | P  |    | R  | P  |
| Inclusão e tratamento de Pacientes            | I         | R  | R  | R  | R  | R | I | I |    |    | P  | I  |
| Preenchimento de Dados REDCap                 |           | Rv | Rv | Rv | Rv | R |   |   | Rv | R  | R  |    |
| Coleta material prospectivo de estudo         | I         | P  | P  | P  | P  |   |   |   |    |    | R  | R  |
| Análise de genômica/transcriptômica           |           |    |    |    |    |   |   |   | R  |    |    | P  |
| Análise de metagenômica                       |           |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    | P  |
| Análise de metabolômica e proteômica global   |           |    |    |    |    |   |   |   | R  |    |    | P  |
| Análise de proteômica espacial                |           |    |    |    |    |   |   |   | R  |    |    | P  |
| Avaliação morfológica e imunohistoquímica     |           | I  | I  | I  | I  |   | R |   |    |    |    |    |
| Análise estatística e bioinformática          | Rv        | P  | P  | P  |    |   | P | P | P  |    |    | R  |
| Divulgação resultados                         | R         | R  | R  | P  |    |   | P | P | P  |    |    |    |

| Legenda   |              |   |
|-----------|--------------|---|
| <b>R</b>  | Responsável  | Responsável pela atividade                    |
| <b>Rv</b> | Revisão      | Responsável pela revisão                      |
| <b>A</b>  | Aprovação    | Responsável pela aprovação                    |
| <b>C</b>  | Consultado   | Pessoa consultada antes do processo/atividade |
| <b>I</b>  | Informado    | Pessoa informada sobre o processo/atividade   |
| <b>P</b>  | Participante | Pessoa participante da execução               |

### Resumos - Currículos Lattes:

#### COORDENAÇÃO

#### **Ulysses Ribeiro Junior**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (1986), Mestrado (1994), doutorado (1998) e Livre Docência em Cirurgia do Aparelho Digestivo (2002) todos pela Universidade de São Paulo. Atualmente é Professor Titular de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do Departamento de



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Gastroenterologia e Nutrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com atuação no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Otávio Frias de Oliveira (ICESP-HCFMUSP) e no Instituto Central do Hospital das Clínicas. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Carcinogênese do Aparelho Digestivo, Marcadores Tumorais e Cirurgia minimamente invasiva (Laparoscópica, toracoscópica e robótica). Possui Título de Especialista em: Cirurgia do Aparelho Digestivo; Coloproctologia; Habilitação em Cirurgia Vídeo-Endoscópica; e Habilitação em Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestivo. É Membro do Conselho do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP; Coordenador da Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia da FMUSP; representante do Departamento de Gastroenterologia junto à Comissão de Pesquisa e Inovação da FMUSP e membro da Comissão de Pesquisa do ICESSP-HCFMUSP. Ocupa o cargo de Diretor Executivo dos Laboratórios de Investigação Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e é Coordenador Cirúrgico e Vice-Diretor Clínico do ICESSP-HCFMUSP.

<http://lattes.cnpq.br/9157688546548677>

#### **CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO**

##### **Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos**

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (2004), onde recebeu o "Prêmio Professor Mario Braga de Abreu" conferido ao aluno com as melhores notas nas disciplinas cirúrgicas durante a graduação. Realizou residência médica em Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo na Faculdade de Medicina da USP. Tem Mestrado, Doutorado, Pós-Doutorado e Livre-Docência pela Faculdade de Medicina da USP - todos relacionados ao estudo do câncer gástrico. Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Geral e Cirurgia Digestiva. Membro associado da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica e da Associação Brasileira do Câncer Gástrico. Membro da International Gastric Cancer Association, Society of Surgical Oncology (EUA), Society for Surgery of the Alimentary Tract (EUA) e Fellow do American College of Surgeons - FACS. Desde 2010, é Cirurgião do Serviço de Cirurgia Oncológica do ICESSP da FMUSP, com certificação para realização de Cirurgias Robóticas. Conjuntamente, é Professor colaborador da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, orientador da pós-graduação no Programa de Ciências em Gastroenterologia da FMUSP, e membro da comissão de avaliação de projetos científicos do Núcleo de Pesquisa do ICESSP. Apresenta duas linhas de pesquisa inseridas no estudo de neoplasias de estômago: (1) Tratamento cirúrgico do Câncer Gástrico; e (2) Carcinogênese



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



gástrica; com mais de 40 projetos de pesquisa registrados os quais envolvem alunos de graduação e pós-graduação. Tem em andamento orientações de iniciação científica, orientações especiais, mestrado e doutorado acadêmico. Coordena estudos em parcerias com Centros e Instituições Nacionais, com estudos multicêntricos em andamento; tem em vigência auxílio pela FAPESP (Responsável por bolsa de IC e projeto de pesquisa); além de estudo prospectivo registrado no Clinical Trials. Tem participação em 177 reuniões acadêmicas, seminários e congressos científicos, com participação em eventos Nacionais e Internacionais que compreende 149 publicações em anais de congresso através da apresentação de trabalhos, e mais de 36 prêmios recebidos. Denota participação na organização de 19 eventos, além de cursos continuados e de atualizações. Possui 81 artigos publicados em periódicos especializados de circulação nacional e internacional, e 11 capítulos de livros - todos com enfoque à temática que compreende o Câncer de Estômago.

<http://lattes.cnpq.br/3544194832689875>

#### **Carlos Frederico Sparapan Marques**

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 1994, é mestre em Cirurgia do Aparelho Digestivo (2001), doutor em Ciências em Gastroenterologia (2014) e professor livre-docente pelo Departamento de Gastroenterologia - Disciplina de Gastroenterologia e Coloproctologia (2021). É Professor Colaborador da FMUSP e co-orientador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. É Diretor do Serviço de Cirurgia do Cólon e Reto do Hospital das Clínicas da FMUSP. É membro titular da SBCP, CBCD e CBC. É international Fellow da ASCRS e SAGES.

<http://lattes.cnpq.br/9713318528441862>

#### **André Roncon Dias**

Graduação em medicina pela Universidade de São Paulo (2003), especialização em Cirurgia Geral e em Cirurgia do Aparelho Digestivo pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em 2006 e 2009, respectivamente. Foi médico preceptor das Disciplinas de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do HCFMUSP (2009-2010). Doutorado em Ciências (PhD) em 2014 e pós-doutorado em 2016, Professor livre-docente pela FMUSP em 2021. É cirurgião do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-HCFMUSP). Atua na tríade: Assistência, Ensino e Pesquisa.

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



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



<http://lattes.cnpq.br/5385741015181201>

#### **Caio Sérgio Nahas**

Possui graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (1999) e doutorado em Pós Graduação Cirurgia do Aparelho Digestivo pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2012). Atualmente é membro filiado da Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Orientador do Programa de Pós-Graduação Senso Estrito da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico assistente do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Sírio-Libanês. Colaborador do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, médico assistente do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e médico do centro cirúrgico do ICESP - Instituto do Câncer de São Paulo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Sua área de atuação tem ênfase nos seguintes temas: câncer de reto, coloproctologia, microcirurgia endoscópica transanal, câncer colorretal e dissecação submucosa endoscópica.

<http://lattes.cnpq.br/5136025228474838>

#### **ENDOSCOPIA**

#### **Adriana Vaz Safatle Ribeiro**

Possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (1987), mestrado (1999), doutorado (2001) e Livre-Docência (2011) em Cirurgia do Aparelho Digestivo também pela Universidade de São Paulo. É Ex-Research Fellow do Departamento de Gastroenterologia da Universidade de Pittsburgh, EUA (1992-1996). Atualmente é coordenadora do Serviço de Colonoscopia e Enteroscopia da Disciplina de Coloproctologia do Hospital das Clínicas, médica assistente do Serviço de Endoscopia Intervencionista do Instituto do Câncer da Faculdade de Medicina da USP e médica assistente do Serviço de Endoscopia do Hospital Sírio-Libanês. É membro do corpo Editorial Internacional da Revista Gastrointestinal Endoscopy e membro do corpo Editorial Nacional da Revista Arquivos de Gastroenterologia. É revisora ad hoc das revistas Endoscopy, Digestive and Liver Disease, BMC Gastroenterology (Online), Endoscopy International Open, Plos one, Journal of Gastrointestinal Oncology e Clinics. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia, atuando principalmente nos seguintes temas: enteroscopia, marcadores moleculares, câncer gastrointestinal, rastreamento do câncer colorretal, endomicroscopia confocal, Helicobacter pylori e obesidade. Participa do núcleo de rastreamento de câncer colorretal da América Latina, além do núcleo de enteroscopia da América Latina. É membro das



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



seguintes Sociedades Médicas Nacionais: SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA (APM), SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED), ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CÂNCER GÁSTRICO, (ABCG) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DO INTESTINO (ABRAPRECI) e membro das Sociedades Médicas Internacionais: AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY (ACG), FELLOW AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY (ASGE), FELLOW INTERNATIONAL GASTRIC CANCER ASSOCIATION (IGCC), EUROPEAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY (ESGE), INTERNATIONAL SOCIETY OF DISEASES OF ESOPHAGUS (ISDE).

<http://lattes.cnpq.br/6955068649809708>

#### **Fauze Maluf-Filho**

Possui Mestrado em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela Universidade de São Paulo (1996), Doutorado em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela Universidade de São Paulo (2000) e Livre-Docência em Medicina (Cirurgia do Aparelho Digestivo) pela Universidade de São Paulo (2005). Após 8 anos como Editor Associado do periódico Gastrointestinal Endoscopy (IF=10), é atualmente Editor Internacional do referido periódico. Coordenador do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP-FMUSP) desde 2008 até o presente momento. Atua principalmente nos seguintes temas: contribuição da endoscopia digestiva ao diagnóstico e tratamento da hipertensão portal, contribuição da endoscopia e da ecoendoscopia às neoplasias do aparelho digestivo. Membro da Organização Mundial de Endoscopia WEO, desde 2019. Convidado pelo Conselho Federal de Medicina para compor a Câmara Técnica de Endoscopia Digestiva a partir de junho de 2020.

<http://lattes.cnpq.br/7139764228632176>

#### **ONCOLOGIA CLÍNICA**

#### **Paulo Marcelo Gehm Hoff**

Possui graduação em Medicina pela Universidade de Brasília (1991) e doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (2007). Atualmente é Professor Livre-Docente pela Universidade de São Paulo (2008), Presidente da Oncologia da Rede DOr São Luiz; Membro Titular do Conselho de Depto de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da USP; Membro Titular do Conselho Diretor do ICESP; Conselheiro Científico do Grupo Técnico de Tumores Gastrointestinais; Coordenador do Comitê de Referência em Oncologia do Estado de São Paulo da Secretaria de Estado da Saúde; Presidente da



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Comissão de Farmacologia do Icesp; Diretor do Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; Membro do Conselho Diretor - American Society of Clinical Oncology; ASCO (2018) e Membro Titular da Cadeira 58 da Seção de Medicina da Academia Nacional de Medicina (2017). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Oncologia, atuando principalmente nos seguintes temas: câncer, câncer colorretal, oncologia, colorectal cancer e chemotherapy.

<http://lattes.cnpq.br/1161396481073464>

#### **Maria Ighes Braghirolli**

Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Oncologia, tendo sido Residente de Oncologia da FMUSP/ICESP e Fellow no Sloan Memorial Kettering Cancer Center MSKCC. Tem interesse especial pelos tumores do trato gastrointestinal e novos tratamentos para estas neoplasias.

<http://lattes.cnpq.br/2824431560199914>

#### **João Vitor Antunes Marques Gregório**

Possui graduação em Medicina pela Universidade de Mogi das Cruzes (2011). Atualmente é oncologista clínico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em oncologia.

<http://lattes.cnpq.br/2815631295036719>

#### **Carolina Ribeiro Victor**

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, realizou residência de Clínica Médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Oncologista com realização de residência de Oncologia no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo), pertencente ao complexo HC-FMUSP. Atualmente trabalha no ICESP no grupo de Oncologia Gastrointestinal, além de oncologista na Oncologia D'or (Hospital São Luiz Anália Franco- São Paulo). Membro do GTG (Grupo Brasileiro de Tumores Intestinais), Membro da ASCO (American Society of Clinical Oncology) e da ESMO (European Society for Medical Oncology).

<http://lattes.cnpq.br/1991694379045795>

#### **Jorge Sabbaga**



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Possui graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas (1980), mestrado em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP (1990) e doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina da USP (1995). Atualmente é médico da OncoStar - RedeD'Or de São Paulo e médico do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cancerologia, atuando principalmente nos seguintes temas: biologia molecular, carcinogênese, câncer de mama, lupus e quimioterapia.

<http://lattes.cnpq.br/8634170443256061>

#### **BIOBANCO**

##### **Miyuki Uno**

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná, Doutorado e Pós doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Atualmente é Pesquisadora Científica responsável pelo Biobanco USP Rede Acadêmica de Pesquisa sobre o câncer situado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, ICESP. Tem experiência na área de Biologia Molecular e Celular, com ênfase em tumores do Sistema Nervoso Central, atuando principalmente nos seguintes temas: tumores, mutações, polimorfismos (sequenciamento, PCR-SSCP), expressão gênica (microarray, qRT-PCR), expressão proteica (Western blotting). Fez pesquisa na área de Epidemiologia molecular em câncer, com ênfase em câncer gástrico e população nipo-brasileira (Divisão de Epidemiologia e Prevenção do Câncer, Hospital do Câncer de Nagoya, Aichi, Japão).

<https://lattes.cnpq.br/7852056700276621>

#### **BIOLOGIA MOLECULAR**

##### **Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira**

Graduou-se em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); realizou mestrado e doutorado em Oncologia pela FMUSP e obteve a livre docência pela FMUSP. É Professora Associada do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP e no momento exerce a chefia do Departamento de Radiologia e Oncologia. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cancerologia, atuando principalmente nos temas: câncer de mama, câncer em adultos jovens, ação hormonal, quimioterapia, vitamina D, expressão gênica, mutações germinativas e oncogenética.



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



<http://lattes.cnpq.br/0149726906206800>

#### **Fátima Solange Pasini**

Possui graduação em Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Bioquímicas Oswaldo Cruz (1989), mestrado em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (1998) e doutorado em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (2005). Atualmente é especialista em laboratório da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: biologia molecular aplicada a busca de marcadores moleculares de valor prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento com radioterapia/quimioterapia; lymph node metastasis, oral squamous cell carcinoma, tgfb1 e expressão gênica (RNA mensageiro e microRNA).

<http://lattes.cnpq.br/4374229394793781>

#### **Maria Lucia Hirata Katayama**

Possui doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade Federal de São Paulo (2002). Atualmente é biólogo da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cancerologia, atuando principalmente no seguinte tema: aplicação de métodos de biologia molecular para detecção da doença e definição de melhor tratamento em câncer de mama. Os principais métodos empregados são: reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR), cDNA microarray e análise de bioinformática, sequenciamento gênico, cultura de linhagens celulares e cultura organotípica.

<http://lattes.cnpq.br/3840003734401045>

#### **Simone Maistro**

Possui graduação em Biologia pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (1993), mestrado em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (1999) e doutorado em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (2005). Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Biologia Molecular. Atuando principalmente nos seguintes temas: câncer hereditário (determinação de alterações nos genes BRCA1 e BRCA2), marcadores gênicos de diferenciação, proliferação e prognóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço.

<http://lattes.cnpq.br/2688563538360351>esalq

#### **Rosimeire Aparecida Roela**



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Bacharel em Química pela Universidade Mackenzie, Mestre em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo e Doutora em Ciências (área de concentração: Oncologia) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Apresenta experiência em biologia molecular e celular, com foco em Oncologia.

<http://lattes.cnpq.br/9037588705718569>

#### **Carlos Alberto Labate**

Possui graduação em Engenharia Agrônoma pela Universidade de São Paulo (1981), mestrado em Agronomia (Genética e Melhoramento de Plantas) pela Universidade de São Paulo (1984) e doutorado em Bioquímica e Fisiologia de Plantas pela Universidade de Sheffield (1989). Atualmente é Professor Titular do Departamento de Genética da ESALQ /USP, Coordenador do Programa Integrado de Doutorado em Bioenergia USP-Unicamp-Unesp, Coordenador do Laboratório Nacional Multiusuário de Proteômica, Metabolômica e Lipidômica da ESALQ (<https://sites.usp.br/multiomicas/>; <http://uspmulti.prp.usp.br/>; cadastrado na Plataforma Nacional de Infraestrutura de Pesquisa do MCTI - PNIFE, <https://pnipe.mctic.gov.br>) e Vice-Chefe do Departamento de Genética da ESALQ/USP.

<http://lattes.cnpq.br/8781151791813974>

#### **Ester Sabino**

Professora Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP . Professora da Faculdade de Medicina da USCS, Diretora do Instituto de Medicina Tropical da USP de 2015 a 2019. É membro da Academia Brasileira de Ciência e recebeu a medalha Armando Salles de Oliveira. Investigadora principal dos programas do NIH "Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-IV pediatric" e do "Sao Paulo- Minas Gerais Neglected Tropical Disease Research Center for Biomarker Discovery" Principais linhas de pesquisas: segurança transfusional, HIV, doença de Chagas, vírus emergentes e anemia falciforme.

<http://lattes.cnpq.br/8590492866942091>

#### **Roger Chammas**

Graduou-se em Medicina (1988) e concluiu seu doutorado em Ciências Biológicas, Bioquímica (1993) pela Universidade de São Paulo, junto ao Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, em São Paulo. Especializou-se na área de Glicobiologia, na Universidade da Califórnia, San Diego (1994-1997).



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Foi pesquisador visitante do Friedrich-Miescher Institut, Basileia, Suíça (1991); da Harvard School of Public Health, Boston, Estados Unidos (1993); da Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP-EPM (1998-1999); do Moffitt Cancer Reserch Center, Tampa, Estados Unidos (2011-2012) e da Universidade da Califórnia, Davis (2019). É docente da Faculdade de Medicina da USP desde 2000, e, Prof. Titular de Oncologia (área: Oncologia Básica) desde 2009. Atua como professor adjunto do Departamento de Química da Universidade da Carolina do Norte, Charlotte desde 2016. Coordena o Centro de Investigação Translacional em Oncologia, unidade de pesquisa básica e translacional do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. É membro da Union for International Cancer Control (a partir de 1991), da American Association for Cancer Research (a partir de 1995), da Sociedade Brasileira de Biologia Celular (a partir de 2004) e da Academia Brasileira de Ciências (a partir de 2013). É editor acadêmico dos periódicos *Frontiers in Oncology*; *Cancer Biomarkers*; e, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. Sua área de interesse é Biologia do Câncer (Bioquímica e Biologia Celular do Câncer), atuando na área de progressão tumoral, marcadores de progressão carboidrato-dependentes e caracterização de microambientes tumorais, como alvo para terapia combinada e diagnóstico molecular por imagem em cânceres.

<http://lattes.cnpq.br/6888998874990744>

#### **ANATOMIA PATOLÓGICA**

##### **Evandro Sobroza de Mello**

Médico Patologista. Professor Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da USP (disciplinas de patologia gastrointestinal e patologia das moléstias infecciosas). Vice-responsável pelo Laboratório de Investigação Médica 14 (LIM-14). Coordenador do Laboratório de Patologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP/FMUSP). Sócio-Diretor e Diretor Médico Executivo do Laboratório CICAP. Tem experiência em patologia cirúrgica, com ênfase em patologia hepática e gastrointestinal, patologia de cabeça e pescoço e patologia pulmonar.

<http://lattes.cnpq.br/638114223100511>

##### **Marina Alessandra Pereira**



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



Possui graduação em Biomedicina, Mestrado e Doutorado em Ciências em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Tem participação em congressos e eventos científicos com apresentações de trabalhos, além de publicações em anais, com mais de 40 trabalhos premiados. Possui 100 artigos publicados em periódicos especializados de circulação nacional e internacional. Atualmente é biomédica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, atuando principalmente na área de pesquisa relacionada ao câncer gástrico.

<http://lattes.cnpq.br/9763685947108726>

**Iberê Cauduro Soares**

Possui graduação no Curso de Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (1998), residência médica em Anatomia Patológica pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM (2004), concluiu doutorado pelo Programa de Patologia do Departamento de Patologia da Universidade de São Paulo (2011) . Atualmente é médico patologista do Laboratório de Patologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP (SP). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Anatomia Patológica, atuando principalmente nos seguintes temas: endocrinopatologia, patologia da adrenal, patologia do esôfago, imuno-histoquímica, micromatriz tecidual ("tissue microarray"), hibridização in situ e sequenciamento de genes de interesse oncológico.

<http://lattes.cnpq.br/5193698918410161>

**Leonardo Cardili**

Graduação em Medicina pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - EPM/UNIFESP (2004-09). Residência Médica em Patologia pela EPM / UNIFESP (2010-12). Médico visitante na Divisão de Anatomia Patológica e Citologia Clínica do Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Estocolmo, Suécia (2012). Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da EPM / UNIFESP (2015-17). Doutor em Ciências pelo Programa de Pós Graduação em Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2020-23). Membro da Câmara Técnica de Anatomia Patológica do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo - CREMESP (2017-18). Médico patologista assistente no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Departamento de Patologia da EPM / UNIFESP. Tem interesse em Patologia Humana, com ênfase em Uropatologia, biomarcadores tumorais e novos métodos de diagnóstico oncológico.

<http://lattes.cnpq.br/7040314767086564>



## Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



### **ESTATÍSTICA E ANÁLISE CUSTO**

#### **Rossana Verónica Mendoza López**

Possui Graduação em Estatística e Informática pela Universidad Nacional Agraria La Molina de Peru (1995), Mestrado (2007) e Doutorado (2011) em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. Atuando principalmente nos seguintes temas: epidemiologia do câncer, métodos epidemiológicos, tumores de cabeça e pescoço, papilomavírus humano (HPV) e bioestatística. Atualmente Pesquisadora Plena no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), e Professora Convidada da Ludwig Maximilians Universitat de Munique (Alemanha) no Programa de Pós-graduação em Saúde Ocupacional.

<http://lattes.cnpq.br/4081991859950994>

#### **Alessandro Gonçalves Campolina**

Possui graduação em medicina pela Universidade Federal de São Paulo (2000), Residência Médica em Clínica Médica e Geriatria (2004), Mestrado em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (2007), Título de Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (2009), Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo (2012), Título de Especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (2013), Pós-Doutorado em Medicina Preventiva pela Universidade de São Paulo (2020). Atua como médico, professor e pesquisador. Atualmente é coordenador do Laboratório de Avaliação de Tecnologias em Saúde no Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Desenvolve projetos e pesquisas nas áreas de avaliação de tecnologias em saúde, qualidade de vida, longevidade, doenças crônicas e câncer.

<http://lattes.cnpq.br/0176903783847881>

### **BIOLOGIA COMPUTACIONAL E BIOINFORMÁTICA**

#### **Fabio Albuquerque Marchi**

Formado em Biologia pela UNESP de Botucatu, com doutorado em Bioinformática pelo Instituto de Matemática e Estatística da USP e pós-doutorado em Oncologia pelo A.C. Camargo Cancer Center, possui uma trajetória marcada pela integração de biologia molecular e computacional. Durante sua



### Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



formação, realizou fellowship na University of Toronto, Canadá, em 2012, e no Institut de Recherche en Immunologie et en Cancérologie (IRIC) em Montreal, Canadá, em 2014. Atualmente, é pesquisador pleno no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Laboratório de Investigação Médica (LIM-28) da Faculdade de Medicina da USP. Com um índice H de 23 e mais de 60 artigos publicados, incluindo 36 nos últimos cinco anos, destaca-se por sua expertise em oncologia e no desenvolvimento de abordagens computacionais avançadas. Nos últimos anos, coordenou um auxílio regular FAPESP e é pesquisador associado em projetos financiados pela FAPESP, FINEP e PRONON. Entre 2020 e 2024, participou do estudo “Molecular dynamics of ligand-receptor interaction in oncogenic signaling”, em colaboração com o grupo de computação do Instituto de Matemática e Estatística da USP, que recebeu acesso ao supercomputador Santos Dumont do LNCC. Sua pesquisa foca na aplicação de inteligência artificial e bioinformática para o desenvolvimento de modelos preditivos, com ênfase na integração multidimensional de dados clínicos, moleculares e de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e lâminas histológicas digitalizadas. Ele também orienta alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado no programa de pós-graduação em Oncologia do ICESP.

<http://lattes.cnpq.br/2731097839921559>

#### **Luciana Rodrigues Carvalho Barros**

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Fluminense (2009), mestrado (2010) e doutorado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto Oswaldo Cruz, IOC-FIOCRUZ/RJ (2014). Tem experiência em experimentos na área de Imunologia, biologia molecular e bioinformática, com ênfase em Imunologia Celular, atuando principalmente nos seguintes temas: linfócitos T, distrofia muscular de Duchenne, integrinas, microRNAs, infecções virais, HTLV-1, células epiteliais do timo, timo, análise de dados de sequenciamento de nova geração (NGS), edição de genomas através de vetores não-virais como transposons, CRISPR-Cas9 e integrases. Atualmente é pesquisadora no ICESP e professora colaboradora da Faculdade de Medicina da USP, onde atua na orientação de estudantes de graduação e pós-graduação. Seus projetos tem foco em experimentos in silico, construção e gerenciamento de bancos de dados clínicos e moleculares no REDCap, modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina, modelagem matemática de terapias em oncologia, análise de variantes germinativas e somáticas em câncer. Ainda na área de imunoterapia para câncer, além das análises in silico, coordena e colabora em projetos de geração de novos desenhos de CAR para células CAR-T e vacinas terapêuticas baseadas em vírus.

<http://lattes.cnpq.br/1772794002755965>



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



**Alexis Germán Murillo Carrasco**



Doutor em Oncologia pela Universidade de São Paulo. Biólogo Geneticista Biotecnólogo pela Universidade Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Pesquisador credenciado no Centro de Investigação Translacional em Oncologia (CTO) do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no Centro de Estudos e Tecnologias Convergentes para Oncologia de Precisão (C2PO) da Universidade de São Paulo. Especialista em Análise de Dados utilizando linguagem R. Membro do Conselho Executivo da Rede Estudantil de Vesículas Extracelulares (SNEV) no período 2022-2026. Membro da Sociedade Internacional de Vesículas Extracelulares (ISEV) desde 2022. Vencedor do prêmio Maria Mitzi Brentani nos períodos 2020-2023. Mentor do programa Científico Latino (2023-2024), SEH2Bioinfo (2022-2024) e do grupo de pesquisa em Imunologia e Câncer, IMMUCA (2021-atual). Possui experiência teórica e prática na área de Biologia Molecular na área de Oncologia e Doenças Raras, com estadias de pesquisa no Peru, Brasil, Uruguai, Bolívia, Chile e Portugal. Possui mais de 25 publicações científicas em revistas nacionais/internacionais (índice h=6) e mais de 350 revisões por pares realizadas. Editor acadêmico em PLOS One.

<http://lattes.cnpq.br/7039519059605148>

**I) Apresentar o Plano de Atividades do Projeto:**

**21. Plano de Atividades**

| DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE                                    | Duração (meses) | DESCRIÇÃO DO INDICADOR DE CUMPRIMENTO DE CADA ATIVIDADE | UNIDADE DE MEDIDA | METAS QUANTITATIVAS | OBSERVAÇÃO   | VALOR ESTIMADO R\$ | MEMÓRIA DE CÁLCULO |
|---|-----------------|---|-------------------|---------------------|--|--------------------|--------------------|
| 1. Elaboração de CRF eletrônica/Banco de Dados            | 1               | Status de execução                                      | Número            | 1                   | Criação de 1 Banco de Dados utilizando o RedCAP  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 2. Contratação de Recurso Humanos                         | 3               | Quantidade de contratos                                 | Número            | 10                  |  |                    |                    |
| 3. Atividades de Recursos Humanos contratado              | 36              | Status de execução                                      | Número            | 36                  |  | R\$ 2.171.893,09   | 27,72%             |
| 4. Compra e recebimento de Materiais de Consumo           | 8               | % de material adquirido                                 | %                 | 100%                |  | R\$ 3.367.680,24   | 42,98%             |
| 5. Recrutamento dos Pacientes                             | 24              | % de pacientes recrutados                               | %                 | 100%                |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 6. Coleta de Dados  | 36              | % de dados coletados                                    | %                 | 100%                |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 7. Coleta de Material Biológico                           | 28              | % de material coletado                                  | %                 | 90%                 | Pode haver amostra insuficiente ou não-coleta em alguma etapa do estudo                                | R\$ 23.376,80      | 0,30%              |
| 8. Início de quimioterapia/quimioradioterapia             | 25              | % de pacientes incluídos que iniciam o tratam           | %                 | 100%                |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| Procedimentos Cirúrgicos                                  | 26              | % de pacientes incluídos que realizam cirurgi           | %                 | 80%                 | Parte dos pts podem não chegar a cirurgia (progressão da doença ou opção por seguimento sem ressecção) |                    |                    |
| 9.  |                 |   |                   |                     |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 10. Análises de genômica e transcriptômica                | 22              | % de amostras avaliadas                                 | %                 | 100%                | Total do material coletado   | R\$ 83.222,34      | 1,06%              |
| 11. Análises de metabolômica e proteômica global          | 22              | % de amostras avaliadas                                 | %                 | 100%                | Total do material coletado   | R\$ 1.719.356,61   | 21,95%             |
| 12. Análises de proteômica espacial                       | 22              | % de amostras avaliadas                                 | %                 | 100%                | Total do material coletado   | R\$ 300.000,00     | 3,83%              |
| 13. Análises de metagenômica                              | 22              | % de amostras avaliadas                                 | %                 | 100%                | Total do material coletado   | R\$ 149.612,94     | 1,91%              |
| 14. Análise estatística e de bioinformática               | 25              | % de dados analisados                                   | %                 | 100%                |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 15. Estudos confirmatórios                                | 6               | % de dados validados                                    | %                 | 100%                |  | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 16. Seguimento dos Pacientes                              | 36              | % de pacientes em seguimento                            | %                 | 95%                 | Estimada perda de seguimento de alguns casos   | R\$ 0,00           | 0,00%              |
| 17. Elaboração de prestação de contas e auditorias anuais | 6               | Quantidade de atividades realizadas                     | Número            | 6                   | 3 prestações de conta e 3 auditorias [1/ano]   | R\$ 19.467,00      | 0,25%              |

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

|  |
|--|
|  |
|--|

**j) Demais informações relevantes em conformidade com as especificidades da área de atuação e do projeto.**

**Produtos Gerados e Aplicação no Sistema Público de Saúde**

Visando tornar acessível a aplicação dos achados obtidos através das metodologias propostas neste projeto (“metodologias ômicas”), serão exploradas estratégias como a testagem de marcadores através de técnicas como imuno-histoquímica, além da definição de painéis NGS customizados, para desenvolvimento de testes diagnósticos e de monitoramento de resposta terapêutica, factíveis de implantação no SUS.

Para tal, realizaremos a padronização de protocolos de testagem, junto a definição de abordagens que envolvam a otimização dos processos com uso racional de biomarcadores, fundamentais para maximizar a eficácia dessas tecnologias no serviço público.

Por fim, o estudo disponibilizará dados que podem servir para projetos futuros de análises custo-benefício para o SUS, necessários para a incorporação de tecnologias em saúde respaldadas por políticas públicas.

Como exemplos para tornar o custo de tecnologias avançadas, apresentamos abaixo algumas estratégias práticas que poderão ser investigadas para reduzir os custos dessas tecnologias a partir dos resultados obtidos no estudo, junto a alguns exemplos de aplicações já exploradas no diagnóstico oncológico.

**I. Morfologia e Imuno-histoquímica (IHQ)**

A IHQ já é uma técnica amplamente usada no diagnóstico oncológico, sendo relativamente acessível em comparação com métodos moleculares mais avançados. Assim, o uso racional da IHC, identificando biomarcadores para selecionar pacientes que realmente se beneficiarão de um tratamento específico, pode ser uma alternativa econômica ao sequenciamento genético; ou mesmo utilizados como teste de rastreio antes de proceder com testes moleculares menos acessíveis e mais caros.



**Descrição do Projeto - PRONON**  
**OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS**  
**PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL**



Como exemplos práticos, temos a avaliação da MSI através da expressão das proteínas de reparo do DNA, que podem tanto indicar pacientes candidatos à imunoterapia, ou servir rastreio para síndrome de Lynch antes de realizar um sequenciamento.

Além disso, tumores identificados com alta carga mutacional (*Tumor Mutational Burden*, TMB), por exemplo, apresentam mais neoantígenos e, portanto, maior imunogenicidade tumoral. Estes tumores são apontados como respondedores à estratégias como imunoterapia, e com frequência não é visto benefício com a adição da quimioterapia convencional. Esse perfil pode ser correlacionado com características observadas através de estratégias de rotina, como morfologia do infiltrado inflamatório, ou mesmo a abordagem IHQ - como identificação de MSI, expressão de PD-L1, Claudina 18.2, presença de EBV, entre outros - no material parafinado da biópsia tumoral ou peça de ressecção.

## **II. Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS)**

A implementação de painéis NGS customizados focados em genes específicos associados à determinada situação clínica (progressão da doença / resposta ao tratamento) pode ser uma solução prática para aplicação na rotina. Os painéis serão desenhados para analisar um conjunto restrito de genes validados pelo estudo, o que reduz o custo comparado ao sequenciamento genômico completo.



## **III. Abordagem “hotspot panels”**

Testar casos através do uso de “hotspot panels”, utilizando um painel menor que analisa regiões específicas do genoma definidas como relevantes através do estudo (ex.: se concentrar em áreas do gene que são mais frequentemente mutuadas nos não respondedores e/ou respondedores).

## **IV. Abordagem “tumor-agnostic”**

Utilizar abordagens “tumor-agnostic”, com testagem de gene e/ou característica que sirva para determinar resposta nos três tipos de câncer avaliados, tais como exemplos práticos que temos hoje como a identificação de MSI, ou a ou mesmo a avaliação de PD-L1, que podem ser usados em diferentes tipos de câncer para determinar a resposta à imunoterapia.

## **V. Projetos Piloto**

|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

Liderar projetos piloto com o objetivo de validar os achados e avaliar a eficácia e os custos de novos testes antes de expandi-los para a rede de saúde.

## ANEXOS



Ao  
Ministério da Saúde – **PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO DA SAÚDE DA PESSOA COM DEFICIÊNCIA (PRONAS/PCD)**

**Referência:** Projeto intitulado "OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos Pacientes com Câncer do trato Gastrointestinal"

Prezados Senhores,

Em cumprimento ao estabelecido na alínea V do Artigo 26 do Anexo LXXXVI da Portaria de Consolidação nº 5/2017, declaro meu comprometimento a submeter o projeto em referência à apreciação dos comitês de ética, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), quando for o caso, e de somente iniciar a execução do projeto após enviar ao Ministério da Saúde comprovante(s) de ter obtido as necessárias autorizações éticas e sanitárias para realizar o estudo.



São Paulo, 9 de outubro de 2024.




---

Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Junior



Av. Dr. Arnaldo, 251 - Departamento de Saúde - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel: (11) 3061-2000 - www.icev.usp.br



## Descrição do Projeto - PRONON

OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS  
PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL



Ao  
Ministério da Saúde – PROGRAMA NACIONAL DE APOIO À ATENÇÃO ONCOLÓGICA  
(PRONON)

**Referência:** Projeto intitulado "OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes do Trato Gastrointestinal".



Prezados Senhores,

Em cumprimento ao estabelecido no inciso II do Artigo 29 do Anexo LXXXVI da Portaria de Consolidação nº 5/2017, e responsável pelo projeto denominado "OTOPAC-TGI: Otimização do Tratamento Oncológico aos pacientes do Trato Gastrointestinal", declaro que o projeto está adequado à Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (ou à Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência).

São Paulo, 9 de outubro de 2024.

Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Junior



|   |   |   |
|---|---|---|
|  | <b>Descrição do Projeto - PRONON</b>  |  |
|   | <b>OTOPAC-TGI: OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO AOS<br/>PACIENTES COM CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL</b> |   |

## ANEXO VI – Planilha Orçamentária

| DEMONSTRATIVO DA PROJEÇÃO DE DESPESAS - PRONON OU PRONAS/PCD |                            |                                  |
|--|----------------------------|----------------------------------|
| CUSTOS DIRETOS DO PROJETO                                    |                            |                                  |
| DESCRIÇÃO  | PREVISÃO DE DESPESAS (R\$) | % SOBRE O VALOR TOTAL DO PROJETO |
| <b>DESPESA DE CUSTEIO</b>                                    | <b>R\$ 7.298.141,00</b>    | <b>93,15%</b>                    |
| Diárias  | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Passagens  | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Captação de Recursos e Elaboração de Projeto                 | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Serviço de Terceiros - PF                                    | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Serviço de Terceiros - PJ                                    | R\$ 480.000,00             | 6,13%                            |
| Coordenação  | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Recursos Humanos   | R\$ 1.214.053,09           | 15,50%                           |
| Bolsas   | R\$ 957.840,00             | 12,23%                           |
| Auditoria  | R\$ 19.467,00              | 0,25%                            |
| Material de Consumo  | R\$ 4.626.780,91           | 59,06%                           |
| Outros (Especificar)   | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| <b>DESPESA DE CAPITAL</b>                                    | <b>R\$ 536.468,02</b>      | <b>6,85%</b>                     |
| Imobilizado Tangível   | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Obras (Reformas) e Instalações                               | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Equipamentos e Material Permanente                           | R\$ 402.630,96             | 5,14%                            |
| Equipamentos de Informática                                  | R\$ 133.837,06             | 1,71%                            |
| Outros (Especificar)   | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| Imobilizado Intangível (Especificar)                         | R\$ 0,00                   | 0,00%                            |
| <b>PREVISÃO TOTAL</b>  | <b>R\$ 7.834.609,02</b>    | <b>100,00%</b>                   |