

CAPÍTULO 10

ONCOLOGIA DE PRECISÃO NOS TUMORES GASTROINTESTINAIS

Renata D'Alpino Peixoto

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, São Paulo

Alexandre A. Jácome

Oncologista clínico – Grupo Oncoclínicas, Minas Gerais

Introdução

Os tumores gastrointestinais representam as neoplasias malignas de maior incidência e mortalidade mundialmente, responsáveis por aproximadamente 5 milhões de novos casos e 3,5 milhões de mortes em 2018¹. Caracterizam-se por baixos índices de sobrevida em cinco anos, variando de 1% nos tumores primários hepáticos a 11% no câncer colorretal². Com exceção do câncer de canal anal, que pode ser curado com a combinação de quimiorradioterapia, os demais tumores gastrointestinais são curados predominantemente através do tratamento cirúrgico. No entanto, o papel do tratamento multimodal, principalmente da terapia sistêmica, tem sido crescente no manejo terapêutico destes tumores, permitido pela Medicina de Precisão. Esforços colaborativos como TCGA (The Cancer Genome Atlas) e ICGC (International Cancer Genome Consortium) têm permitido a identificação das principais anormalidades moleculares de cada tumor e o desenvolvimento de terapias-alvo que têm levado à melhora de desfechos clínicos tanto na doença avançada como na doença localizada, com um cenário otimista para os próximos anos.

No presente capítulo, apresentamos as principais anormalidades moleculares com implicações terapêuticas de cada tumor gastrointestinal e os resultados dos ensaios clínicos executados que permitiram a incorporação de novas terapias personalizadas na Oncologia Gastrointestinal.

Carcinoma de células escamosas (CEC) de esôfago

Além de apresentarem características epidemiológicas, histológicas e clínicas distintas, o CEC e o adenocarcinoma de esôfago também apresentam bases moleculares bastante diferentes, reforçando a hipótese de que são doenças completamente distintas em um mesmo órgão. A incidência de mutações acionáveis é baixa no CEC de esôfago. Os genes mais frequentemente mutados são TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH1 e TGFBR2³. Vias metabólicas envolvidas na regulação do ciclo celular são especialmente afetadas no CEC, com aproximadamente 75% dos pacientes apresentando inativação de CDKN2A e amplificação de CCND1, o que abre oportunidades terapêuticas para a avaliação dos inibidores de quinases do ciclo celular³.

Nos tumores esofagogástricos, a expressão de PD-L1 é usualmente informada através do CPS (*combined positive score*), que representa a soma do número de células tumorais, linfócitos e macrófagos que expressam PD-L1, dividido pelo número de células tumorais viáveis multiplicado por 100. PD-L1 é um importante biomarcador preditivo de resposta aos inibidores de *checkpoint* (ICP). Estima-se que aproximadamente 48% dos pacientes com CEC de esôfago apresentem PD-L1 CPS $\geq 1\%$ ^{4,5}. Estudo fase III CheckMate-648 avaliou o benefício do uso do anti-PD-1 nivolumabe associado à quimioterapia através

da combinação de platinas e fluoropirimidinas em pacientes com CEC de esôfago avançado. Um total de 936 pacientes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1. Quando analisada a população de pacientes com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ nas células tumorais, o uso de nivolumabe associado à quimioterapia apresentou taxa de resposta de 53% comparada a 20% no grupo de pacientes tratados com quimioterapia isolada. O uso de nivolumabe também reduziu o risco de progressão de doença e de morte em 35% e 46%, respectivamente⁵. Quanto maior a expressão de PD-L1, maior o benefício da adição do ICP. Em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1 , o *hazard ratio* (HR) para sobrevida global (SG) foi de 0,55, comparado a 0,98 na população não selecionada de pacientes.

Estudo fase III Keynote-181 já havia demonstrado benefício dos ICP na terapia sistêmica do CEC de esôfago. O uso de pembrolizumabe em monoterapia apresentou eficácia superior à quimioterapia em segunda linha de terapia sistêmica nos pacientes com PD-L1 CPS $\geq 10^6$. Pembrolizumabe permitiu o aumento da taxa de resposta de 6% para 22% e da SG de 6,7 meses para 9,3 meses.

O uso dos ICP também pode ser explorado no CEC de esôfago caso haja presença de instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou carga mutacional tumoral (TMB) elevada. No entanto, estima-se que menos de 1% desses pacientes apresentem tumores com MSI-H. Os dados relativos ao TMB mediano no CEC de esôfago são escassos, mas alguns estudos sugerem que seja acima de 10, o que pode representar uma possibilidade terapêutica para tais pacientes conforme estudo Keynote-158, que serviu de base para a aprovação pelo FDA da indicação agnóstica de pembrolizumabe para os pacientes com TMB $\geq 10^7$.

Adenocarcinoma esofagogástrico

O aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago distal e transição esofagogástrica (TEG) observado nos últimos anos, associado à maior difusão das técnicas de sequenciamento genético, permitiu descrever a semelhança molecular observada com o adenocarcinoma gástrico. Esforço colaborativo TCGA descreveu subtipos moleculares do adenocarcinoma gástrico baseado em seis plataformas: perfil de metilação de DNA, variação do número de cópias de DNA (CNV), sequenciamento do exoma (WES), sequenciamento de RNA mensageiro, sequenciamento de micro-RNA e arranjo proteico de fase reversa. Os quatro subtipos moleculares, por ordem decrescente de frequência, são: instabilidade cromossômica (CI), genomicamente estável (GS), instabilidade de microssatélites (MSI-H) e vírus Epstein-Barr (EBV)⁸. Cada subtipo molecular apresenta um determinado perfil mutacional e características clinicopatológicas. Porém, sua determinação ainda não possui aplicabilidade clínica, o que também apresentaria elevado custo.

O primeiro biomarcador preditivo de resposta à terapia sistêmica em adenocarcinoma esofagogástrico foi o HER2, gene que se encontra amplificado em aproximadamente 12% a 15% dos pacientes, principalmente aqueles com histologia intestinal de Laurén⁹. A presença da amplificação de HER2 ou da superexpressão do receptor HER2 (3+ ou 2+ com FISH/CISH positivo) em pacientes com doença avançada prediz resposta à adição do anticorpo monoclonal trastuzumabe à quimioterapia composta por platinas e fluoropirimidinas, baseado no estudo ToGA, que demonstrou aumento da taxa de resposta (47% *versus* 35%), da sobrevida livre de progressão (SLP) (6,7 meses *versus* 5,5 meses; HR: 0,71; IC de 95%; 0,59-0,85) e da SG (16,0 meses *versus* 11,8 meses, HR: 0,65; IC de 95%; 0,51-0,83) com o uso do anti-HER2¹⁰.

Mais recentemente, tem sido demonstrado que a expressão de PD-L1 nos adenocarcinomas esofagogástricos também é um importante fator preditivo de resposta aos ICP, semelhante aos CEC de esôfago. Estudo fase III CheckMate-649 comparou o uso do anti-PD-1 nivolumabe associado à quimioterapia com platinas e fluoropirimidinas no tratamento de primeira linha de pacientes com doença avançada, independentemente da expressão de PD-L1¹¹. A adição da imunoterapia permitiu aumento da taxa de resposta de 46% para 58%, da SLP de 6,9 meses para 7,7 meses (HR: 0,77; IC de 95%; 0,68-0,87) e da SG de 11,6 meses para 13,8 meses (HR: 0,80; IC de 95%; 0,68-0,94). No entanto, em análise de subgrupos conforme a expressão de PD-L1, não há demonstração de benefício em sobrevida nos pacientes que possuem CPS < 1 ou < 5¹¹. Apesar desses achados, o uso do nivolumabe está aprovado para uso na prática clínica independentemente da expressão de PD-L1.

A propriedade oncogênica de anormalidades moleculares envolvendo o FGFR2, sejam mutações pontuais, fusões ou translocações, tem sido demonstrada há algumas décadas. Apenas mais recentemente foi possível o desenvolvimento de drogas capazes de inibir essas proteínas mutantes hiperativadas. Bemarituzumabe é um anticorpo monoclonal específico para o FGFR2b, e sua eficácia no tratamento de primeira linha do adenocarcinoma esofagogástrico avançado foi avaliada pelo estudo FIGHT, que recrutou pacientes que apresentavam superexpressão de FGFR2b por imuno-histoquímica (IHQ) ou amplificação de FGFR2 por ctDNA¹². Um total de 910 pacientes foram inicialmente avaliados, sendo que 30,2% foram FGFR2b+. A taxa de pacientes IHQ+/ctDNA- foi de 83,2%. A SLP era o *endpoint* primário, que aumentou de 7,4 meses no grupo mFOLFOX6 + placebo para 9,5 meses no grupo mFOLFOX6 + bemarituzumabe (HR: 0,68; IC de 95%; 0,44-1,04). Houve uma redução de 42% do risco de morte com o uso do anticorpo: a SG mediana no braço experimental não foi atingida, comparada a 12,9 meses no grupo placebo (HR: 0,58; IC de 95%; 0,35-0,95). Análise de subgrupos demonstra também que quanto maior a expressão de FGFR2b, maior o benefício em SG: pacientes com IHQ 2+/3+ ≥ 5% e ≥ 10% tiveram HR de 0,52 e 0,41, respectivamente¹².

Estima-se que a taxa de MSI-H seja de aproximadamente 10% a 20% nos adenocarcinomas esofagogástricos⁸. Os 24 pacientes com MSI-H e adenocarcinoma gástrico presentes no estudo Keynote-158 apresentaram taxa de resposta de 46% e SLP de 11 meses com o uso de pembrolizumabe⁷. Portanto, a presença deste marcador indica uma elevada probabilidade de benefício clínico com o uso de ICP. Em população não selecionada de pacientes, estima-se que o TMB mediano seja de aproximadamente 8 mutações/Mb. Naqueles pacientes com doença avançada e TMB > 10, o uso de pembrolizumabe também pode ser considerado, baseado em aprovação pelo FDA.

Câncer de pâncreas

O câncer de pâncreas representa um enorme desafio terapêutico. Caracteriza-se pela presença de micrometástases mesmo em fases iniciais da doença, responsáveis por altas taxas de recorrência, além de demonstrar resistência às principais terapias sistêmicas disponíveis, o que reflete em taxas de sobrevida em cinco anos de 3%². Sua caracterização molecular revela a presença quase universal da mutação KRAS, principalmente no códon 12, que abriga 91% das mutações KRAS na doença¹³. As mutações KRAS G12D, G12V e G12R são as mais frequentes, presentes em 45%, 35% e 17% dos pacientes, respectivamente¹³. Já as mutações KRAS G12C são raras no câncer de pâncreas. Por sua vez, mutações em genes envolvidos em recombinação homóloga são comuns no câncer de pâncreas. Estima-se que aproximadamente um em cada quatro pacientes apresenta deficiência neste mecanismo de reparo do DNA. Os pacientes, portanto, com mutações em ATM, ATR, ATRX, BAP1, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, PALB2, RAD50, RAD51 ou RAD51B (RH-deficientes), são especialmente sensíveis às platinas¹⁴. Não há evidências de que os pacientes que apresentem tais mutações tenham melhor prognóstico na ausência de tratamentos.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

