

CAPÍTULO 11

ONCOLOGIA DE PRECISÃO NO CÂNCER DE MAMA

Tomás Reinert

Oncologista clínico – Grupo Oncoclínicas, Rio Grande do Sul

Max Senna Mano

Oncologista clínico – Grupo Oncoclínicas, São Paulo

Introdução

A Medicina de Precisão e o uso de terapias-alvo têm uma longa história na Oncologia do câncer de mama e apresentam um futuro promissor para o desenvolvimento da personalização de métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas nesse tipo de tumor. Desde o desenvolvimento da terapia endócrina e de agentes anti-HER2, passando por ferramentas de assinatura de expressão gênica para avaliar benefício de quimioterapia, até o uso atual de painéis genômicos para avaliar alvos terapêuticos em doença metastática, a Medicina de Precisão vem sendo desenvolvida na busca por uma personalização do tratamento do câncer de mama.

Neste capítulo, descreveremos os conceitos mais importantes relacionados com Medicina de Precisão em Oncologia mamária, com ênfase em biomarcadores com aplicabilidade clínica atual. A descoberta e a validação de novos alvos terapêuticos moleculares são prioridades. Conforme abordado em capítulos anteriores, a escala ESCAT permite a categorização de alterações moleculares de acordo com sua evidência de acionabilidade e serve para auxiliar nas decisões clínicas¹. Conforme ilustrado na tabela 1, alterações moleculares, como amplificação de ERBB2, mutações somáticas em PIK3CA e mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2, são biomarcadores prospectivamente validados e influenciam a decisão terapêutica, sendo classificados como categoria IA. Biomarcadores agnósticos, como instabilidade de microssatélites, fusões de NTRK e alta carga mutacional tumoral, demonstraram atividade similar em diferentes tipos tumorais e são classificados na categoria IC. Na categoria II, encontram-se alterações moleculares para as quais existem dados de eficácia clínica, porém ainda não existem confirmações em estudos prospectivos, como mutações somáticas em BRCA1 e BRCA2, deleção de PTEN e mutações em ERBB2, PIK3CA e ESR1².

Tabela 1. Classificação ESCAT de alterações moleculares com utilidade clínica em câncer de mama

Via do HER2	Amplificação de ERBB2 (ESCAT IA) Mutações em ERBB2 (ESCAT IIB)
Vias de reparo do DNA	Mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 (ESCAT IA) Mutações somáticas em BRCA1 e BRCA2 (ESCAT IIIA) Tumores com HRD (BRCAness)
Mecanismos de resistência endócrina	Mutações em PIK3CA (ESCAT IA) Mutações em ESR1 (ESCAT IIA) Perda de PTEN (ESCAT IIA) Mutações em AKT (ESCAT IIB)
Biomarcadores de tumor agnóstico	Alta carga mutacional tumoral Instabilidade de microssatélites Translocações de NTRK (ESCAT IC)

Categoria I (Tratamento padrão) – IA: Evidência de ensaios clínicos randomizados com benefício de sobrevida clinicamente significativo; IB: Evidência prospectiva de estudos não randomizados com benefícios significativos; IC: Benefício clínico em estudos com diversos tipos tumorais.

Categoria II (Investigacional) – IIA: Benefícios clínicos significativos demonstrados em estudos retrospectivos; IIB: Pesquisa clínica com demonstração de taxas de resposta objetiva porém sem dados de desfechos de sobrevida

Categoria III (Hipotética) – IIIA: Benefício clínico em outros tipos tumorais; IIIB: Impacto funcional potencial semelhante à categoria I porém sem confirmação clínica.

Adaptado de: Condorelli R et al; 2019.

O câncer de mama é uma doença extremamente heterogênea tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista genômico e existem várias possibilidades de categorização da doença ao longo de todas as etapas do dogma da biologia molecular. Entretanto, para fins didáticos, dividiremos o capítulo com base nos três subtipos de câncer de mama: tumores “luminais”, tumores triplo-negativos e tumores HER2-positivo.

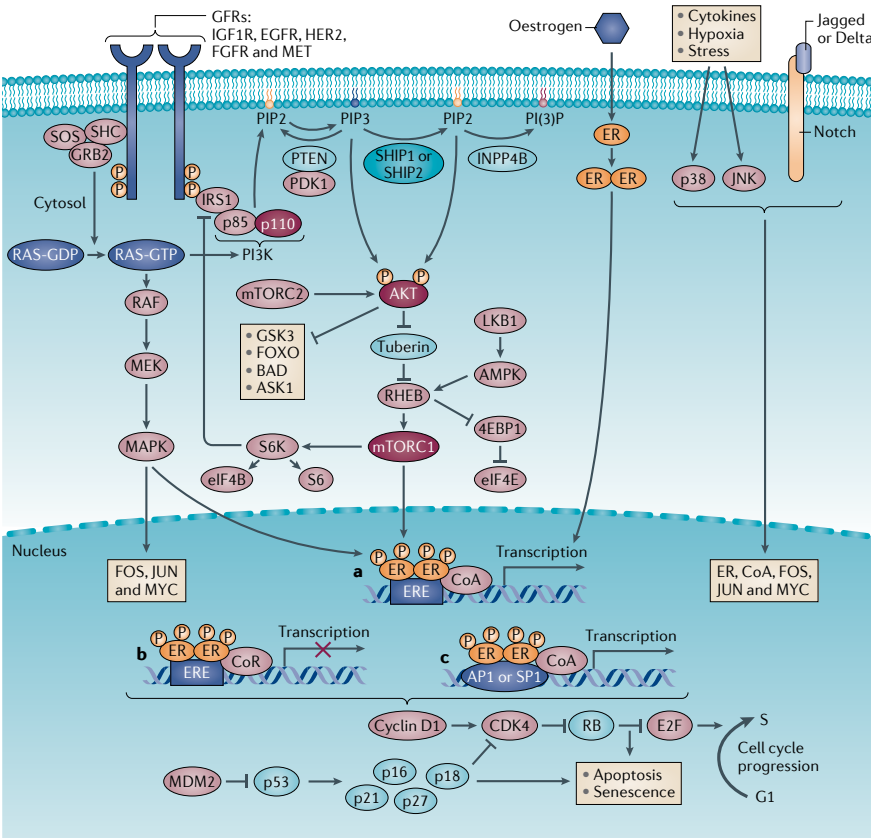
Câncer de mama RH-positivo HER2-negativo

A via do receptor de estrogênio (RE) é um alvo terapêutico em Oncologia mamária há mais de um século, desde a descoberta pioneira de Beatson de que a castração cirúrgica com consequente deprivação estrogênica está associada à regressão de tumores mamários. Entretanto, apesar de muitos avanços no entendimento da biologia molecular do câncer de mama, muitos desafios persistem. A positividade do RE identifica o maior subgrupo de câncer de mama e as terapias endócrinas prolongam a sobrevida e melhora sintomas na ampla maioria das pacientes com um perfil de segurança extremamente favorável³.

Apesar dos benefícios significativos com hormonioterapia adjuvante, cerca de 20% a 30% das pacientes tratadas com intuito curativo terão recidiva sistêmica durante ou mesmo anos após a adjuvância. No contexto de doença avançada, a terapia endócrina segue sendo o pilar mais importante do tratamento e a maioria das pacientes apresenta resposta objetiva com controle duradouro da doença. Apesar disso, a subsequente progressão de doença

invariavelmente acontecerá devido a uma série de mecanismos de resistência endócrina (figura 1) e o câncer de mama RH+ metastático segue sendo uma doença sistêmica incurável⁴.

Figura 1. A via do receptor de estrogênio (RE) em câncer de mama



Apoptosis: apoptose; *Cell cycle progression*: progressão do ciclo celular; *Cyclin D1*: ciclina D1; *Cytokines*: citocinas; *Cytosol*: citosol; *Hypoxia*: hipóxia; *Jagged or delta*: irregular ou delta; *Nucleus*: núcleo; *Oestrogen*: estrogênio; *Senescence*: senescência; *Stress*: estresse; *Transcription*: transcrição; *Tuberin*: tuberina

A via do RE e mecanismos de resistência à terapia endócrina. A ligação do estrógeno ao RE, em associação com uma variedade de coativadores e corepressores, exerce sua atividade genômica clássica como um fator de transcrição através dos elementos de resposta estrogênica (ERE) em genes-alvo. O RE também exerce um efeito não canônico através da interação com outros fatores de transcrição. Além disso, o RE pode ser ativado pela interação com receptores de fatores de crescimento na membrana plasmática, interação com cascatas de sinalização dentro do citoplasma e modulação de proteínas relacionadas com o maquinário do ciclo celular dentro do núcleo.

Adaptado com permissão de: Ma CX et al; 2015.

O desenvolvimento dos inibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) revolucionou o tratamento do câncer de mama RH+ HER2-negativo.

O uso destes agentes em combinação com terapia endócrina deve ser considerado o tratamento padrão tanto em primeira quanto em segunda linha⁵. Apesar de extensa pesquisa translacional nesta área, não existe um biomarcador preditivo para definição de qual paciente se beneficia ou não do uso de inibidores de ciclina⁶ ou para auxiliar na escolha entre os agentes desta classe.

Apesar de não existirem biomarcadores com aplicabilidade clínica na tomada de decisão quanto à melhor estratégia terapêutica para primeira linha terapêutica em câncer de mama metastático, existem biomarcadores que são importantes no contexto de segunda linha e que implicam a definição do algoritmo de sequenciamento de agentes, como as mutações em PIK3CA².

A via PI3K/Akt/mTOR desempenha um papel primordial no crescimento e na sobrevivência das células tumorais. O conceito de terapia-alvo para esta via já foi incorporado no tratamento do câncer de mama metastático com o uso do inibidor de mTOR everolimus⁷. Tumores luminais frequentemente apresentam mutações no gene PIK3CA, com prevalência que varia entre 30% e 50%, tanto em tumores iniciais quanto em avaliações de tumores metastáticos⁸. Apesar da racionalidade para o desenvolvimento de terapias-alvo anti-PI3K, o desenvolvimento de agentes terapêuticos nesta área foi difícil devido à complexidade desta via, que acumula múltiplas funções fisiológicas⁹. Recentemente, o inibidor alfa-específico de PI3K alpelisibe foi aprovado para o uso em pacientes com câncer de mama RE+ HER2-negativo avançado com resistência endócrina e que apresentem mutações em PIK3CA, com base nos resultados do estudo SOLAR-1¹⁰. A análise dos resultados na população com mutação de PIK3CA demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão, além de maior taxa de resposta para os pacientes tratados com alpelisibe em combinação com fulvestranto em comparação com fulvestranto e placebo.

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

