

CAPÍTULO 12

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM TUMORES GENITURINÁRIOS

Mariane Fontes

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro

Introdução

A Medicina de Precisão está revolucionando o tratamento do câncer. Enquanto os agentes de alvo molecular têm deixado uma marca bem-sucedida em vários tipos de tumor ao longo das últimas duas décadas¹⁻³, o progresso de terapias-alvo para cânceres geniturinários tem sido limitado. A seguir, abordaremos alguns exemplos.

Câncer de próstata

O câncer de próstata (CaP) é o câncer geniturinário mais comum e o manejo dessa doença evoluiu nos últimos 80 anos⁴. Paradigmas clínicos recentes têm se concentrado na redução do excesso de diagnósticos e de tratamentos da doença indolente de baixo grau⁵. Por outro lado, para os pacientes que apresentam ou desenvolvem subsequentemente a doença metastática, há poucas opções terapêuticas disponíveis. Portanto, existe uma necessidade clara de melhoria do manejo, com um papel potencial para as abordagens terapêuticas direcionadas.

Câncer de próstata localizado

Múltiplos biomarcadores já foram identificados, mas poucos foram incorporados de fato à prática clínica, em parte porque a utilidade clínica de determinados biomarcadores depende do seu benefício estimado sobre os modelos clinicopatológicos existentes⁶. Métodos atuais de estratificação de risco para a doença localizada são limitados, pois eles não são capazes de distinguir o risco individual em pacientes que apresentam uma patologia similar. Marcadores genômicos foram propostos como uma ferramenta complementar desses modelos. Esses marcadores oferecem a vantagem de captar a informação genômica específica para o tumor de cada paciente, o que vai além da pesquisa e da avaliação de rotina das características patológicas e clínicas da doença, como o estágio do tumor, o grau e o valor do antígeno prostático específico (PSA). Por exemplo: a identificação da perda de PTEN no momento da biópsia de próstata está associada ao aumento do escore de Gleason, à doença localmente avançada e à diminuição da sobrevida livre de recorrência após o tratamento definitivo^{7,8}. Da mesma forma, o mau resultado clínico é visto quando a perda de PTEN é identificada no momento da prostatectomia radical. Dados e testes prognósticos com um único gene no uso clínico são escassos, mas testes multigênicos, como o Oncotype Dx Prostate (mede a expressão de 12 genes relacionados ao câncer de próstata e de cinco genes de referência), Prolaris (avalia a expressão de 31 genes envolvidos na progressão do ciclo celular) e GenomeDx Decipher (avalia a expressão de 22 moléculas de RNA) têm sido mais bem-sucedidos

ao prognosticar o risco na doença de alto risco, na recorrência bioquímica, na mortalidade próstata-específica e na progressão metastática⁹.

Terapia-alvo no receptor androgênico

Desde 1941, a terapia de deprivação androgênica tem sido o tratamento principal para o câncer de próstata avançado⁴, até que recentemente o avanço das terapias-alvo tem se concentrado primariamente na via do receptor androgênico (AR)¹⁰. A ativação da via AR impulsiona o crescimento – mais que isso, as células tumorais se tornam “viciadas” no AR, o que garante sua sobrevivência. Porém, a resistência se desenvolverá por meio de amplificação, mutação e *splicing* do AR, sendo essa uma característica fundamental para o desenvolvimento da doença resistente à castração⁸. Avanços significativos foram alcançados no tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) nos últimos 15 anos, com a aprovação de múltiplos tratamentos sistêmicos, como o docetaxel¹¹, o cabazitaxel¹², o sipuleucel-T¹³, o rádio-223¹⁴, a abiraterona^{15,16}, a enzalutamida¹⁷⁻¹⁹, a apalutamida^{20,21} e a darolutamida²². Enquanto esses agentes inauguraram uma nova era do tratamento da CPRC, a resistência à droga ainda é inevitável, e o CPRC metastático (CPRCm) segue incurável.

Muitas variantes do *splicing* de AR foram identificadas. Entre elas, a variante 7 do AR (AR-V7) é a mais bem caracterizada. A presença de AR-V7 tem sido associada à doença mais agressiva, à resposta mais baixa de PSA e à sobrevida menor²³, sugerindo que o status da AR-V7 pode servir de marcador prognóstico. Dados clínicos e pré-clínicos mostraram uma correlação entre a resistência à abiraterona e à enzalutamida e a expressão de AR-V7^{24,25}. Além disso, dados sugerem que pacientes com AR-V7 positiva podem ter maiores sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) recebendo taxano, em comparação com novos agentes hormonais (NHA)²⁶. No entanto, os dados não são conclusivos, já que outros estudos demonstraram que a quimioterapia pode não ter um impacto substancial na SG e que resultados similares de sobrevida foram relatados com terapia citotóxica e com NHA²⁷.

A AR-V7 não está junto ao domínio de ligação com o ligante (LBD), mas ela permanece constitutivamente ativa de uma maneira independente ao ligante²⁸. A expressão de AR-V7 no câncer de próstata primário é rara (< 1%), mas é frequente nas amostras de biópsia metastática (> 75%), sugerindo um aumento devido à pressão do tratamento seletivo²⁹. Ter como alvo a doença AR-V7 positiva é difícil com as opções de tratamento disponíveis atualmente, mas novas drogas capazes de se concentrarem nessa variante estão em desenvolvimento. Opções terapêuticas promissoras e combinações que degradam a AR ou que previnem as transcrições mediadas pelo AR estão sendo estudadas³⁰.

Câncer de próstata independente de receptor androgênico

Em um subgrupo de pacientes, o direcionamento sustentado da via de AR desenvolverá uma doença insensível aos androgêneos, com uma forma clinicamente agressiva caracterizada pela rápida progressão do curso da doença. Frequentemente, o câncer de próstata com variante agressiva (CaPVA) apresenta uma expressão proteica de AR baixa ou ausente e alterações adquiridas no TP53, no RB1 e/ou no PTEN³¹. Essas células não são responsivas às manipulações hormonais e os tumores apresentam características clínicas e patológicas sobrepostas com o câncer de próstata neuroendócrino, sendo mais bem tratados com o tratamento citotóxico, ou seja, com a combinação de cabazitaxel e carboplatina. Esta combinação já demonstrou um significativo benefício na SLP de três meses em comparação ao cabazitaxel isolado³².

Terapia-alvo nos defeitos de reparo de DNA

Além da terapia hormonal, apenas um número restrito de terapias-alvo tem sido bem-sucedido no tratamento do câncer de próstata avançado. Os avanços na nossa compreensão sobre a heterogeneidade molecular do CaP, juntamente com a integração de estudos de biomarcadores translacionais com pesquisas clínicas, permitiram identificar novos alvos moleculares e biomarcadores preditivos na direção da individualização do tratamento. Aproximadamente 90% dos casos de CPRCm contêm alterações moleculares clinicamente acionáveis. Os defeitos de reparo de DNA (DRDs) estão presentes tanto no CaP primário quanto no metastático¹⁵⁻¹⁷, com mutações germinativas (11,8%) e somáticas (23%)³³. Eles são mais frequentemente encontrados no CPRCm, com 20% a 30% dos casos apresentando DRDs, sendo as alterações de BRCA-2 as mais frequentes³⁴⁻³⁶. Os DRDs podem prever resposta a agentes de DNA danificado e a inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP)^{37,38}.

Os inibidores de PARP foram aprovados pelo FDA para o tratamento de manutenção após resposta à quimioterapia baseada em platina no tratamento de primeira linha do câncer de ovário recorrente, com ou sem mutações de BRCA1 e BRCA2, para câncer de ovário e de mama avançado com mutações germinativas de BRCA, para a terapia de manutenção de primeira linha no câncer pancreático metastático com mutações germinativas de BRCA e para o CPRCm com mutações do gene HRR após progressão com um novo agente hormonal (NHA)³⁹⁻⁴⁶. A atividade antitumoral dos inibidores de PARP foi investigada em estudos iniciais, especialmente em tumores com mutações BRCA^{47,48}. O estudo TOPARP é um programa adaptativo de estudos seriados fase II cujo objetivo é investigar mais a fundo a atividade dos inibidores de

PARP no CPRCm. No TOPARP A, sem seleção molecular, pacientes fortemente pré-tratados com CPRCm progressivo receberam olaparibe, um inibidor biodisponível oralmente da atividade catalítica do PARP1 e do PARP2, até a progressão da doença. Um total de 49 pacientes foram avaliados quanto à resposta, dentre os quais 16 (33%) responderam ao tratamento com olaparibe, tendo o desfecho composto por resposta radiográfica, resposta de antígeno prostático específico (PSA) ou resposta de célula tumoral circulante (CTC). Desses 16 pacientes, 14 tinham alteração tumoral no BRCA-1 (n=1), BRCA-2 (n=7), ATM (n=4) ou outro gene HRR (n=2), sugerindo uma associação entre os DRDs e a sensibilidade aos inibidores de PARP. O TOPARP B confirmou a atividade antitumoral do olaparibe no CPRCm com DRDs e validou os DRDs como um biomarcador preditivo de resposta aos inibidores de PARP^{37,49}.

O estudo fase III PROfound^{46,50}, que recentemente analisou biomarcadores selecionados, mostrou melhora na sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPr) (HR: 0,34; IC de 95%; 0,25-0,47; $p<0,001$) para pacientes com alterações de BRCA1 e BRCA2 e de ATM tratados com olaparibe, em comparação com o grupo controle tratado com uma terapia de escolha do médico (acetato de abiraterona ou enzalutamida). Pacientes com outras alterações de HRR foram incluídos em uma segunda coorte, mas o olaparibe conferiu um benefício menor na SLPr (HR: 0,88; IC de 95%; 0,58-1,36). Na população geral, independentemente da alteração genética, uma melhora significativa de SLPr (HR: 0,49; IC de 95%; 0,38-0,63; $p<0,001$) foi demonstrada. Todos os pacientes foram tratados com pelo menos um NHA prévio e mais de 60% deles receberam terapia prévia com taxano. Além disso, o olaparibe melhorou a SG média (19,1 meses *versus* 14,7 meses; HR: 0,69; IC de 95%; 0,5-0,97) da coorte A (BRCA1, BRCA2 e ATM). De acordo com o protocolo, pacientes do grupo controle foram autorizados a fazer um *crossover* para receber o olaparibe após a progressão.

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

