

CAPÍTULO 13

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM TUMORES GINECOLÓGICOS

Andreza Karine de Barros Almeida Souto
Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Distrito Federal

Introdução

A compreensão do perfil molecular de tumores de pacientes tem sido amplamente estudada ao longo dos últimos anos em uma variedade de cânceres, levando ao desenvolvimento de uma nova disciplina denominada Medicina Personalizada ou de Precisão¹. A análise do perfil molecular tumoral tem produzido resultados dramáticos e positivos, incluindo remissões completas, mesmo no cenário de doença refratária ao tratamento¹.

Os tumores ginecológicos são o segundo câncer mais comum no sexo feminino e, entre eles, os cânceres de colo e corpo uterinos e ovários são responsáveis por aproximadamente 14% dos cânceres femininos e 11% das mortes por câncer². O tratamento inicial para esses cânceres geralmente envolve uma combinação de cirurgia e quimioterapia. Para aquelas que apresentam estágio avançado da doença e para quem a cirurgia não é curativa, a sobrevida varia de acordo com o tipo de tumor. Em todos os cânceres ginecológicos, a recorrência do tumor após a terapia inicial é geralmente fatal. Quando as opções de tratamento padrão falham, o sequenciamento de próxima geração (NGS) é cada vez mais utilizado para identificar molecularmente terapias direcionadas, a fim de guiar os tratamentos do câncer³. Avanços no NGS, aumentando o rendimento e a qualidade, diminuíram tempo e custo envolvidos com o sequenciamento, permitindo que mais genes possam ser sequenciados^{4,5}.

A identificação de mais alterações genéticas permite maior uso de terapias direcionadas. Essas potenciais terapias incluem terapias hormonais, terapias para vias específicas e imunoterapias. O NGS pode identificar oportunidades para medicamentos já aprovados pelas agências regulatórias, bem como terapias experimentais em ensaios clínicos³.

No entanto, ainda há muito a ser aprendido sobre o momento ideal de teste e incorporação na prática clínica. A variabilidade intrínseca ao paciente, com mudanças no perfil molecular da doença primária para metastática e ao longo do tratamento, apresenta desafios à Medicina Personalizada^{6,7}. Os resultados publicados variam amplamente, dependendo do tipo de tecido, mas 39% a 83% são previstos de ter uma mutação para a qual existe terapia compatível⁸.

Neste capítulo, serão descritos os principais cânceres ginecológicos, delineando seus potenciais biomarcadores, genes *drivers* e terapias dirigidas.

Câncer de endométrio

O câncer endometrial é o câncer ginecológico mais comum em países desenvolvidos e, com o envelhecimento populacional e aumento dos índices de obesidade, espera-se um aumento em sua incidência. Este tipo de tumor geralmente se desenvolve na peri e na pós-menopausa em mulheres sob hiperestimulação estrogênica. A maioria dos pacientes são diagnosticados na sexta e na sétima

décadas de vida, mas em 5% dos casos, o tumor ocorre em mulheres com menos de 40 anos de idade. Embora a maioria das mulheres seja diagnosticada com doença em estágio inicial e tenha um bom prognóstico, o grupo de alto grau representa um número desproporcional de mortes por câncer endometrial⁹.

Biomarcadores baseados em genes

Muitos estudos avaliam biomarcadores que podem prever a probabilidade de progressão de hiperplasia endometrial para câncer invasivo, mas nenhum ainda está rotineiramente disponível na prática clínica. Por outro lado, existem vários biomarcadores moleculares sendo pesquisados que carregam potencial preditivo e prognóstico a ser usado para fins terapêuticos no futuro¹⁰.

Cânceres endometrioides e não endometrioides estão associados com mutação envolvendo conjuntos independentes de genes. Os genes PTEN, KRAS e ARID1A foram associados ao tipo endometriode, enquanto TP53 e PPP2R1A foram associados ao tipo seroso¹¹. A mutação do PTEN está presente em 83% dos carcinomas endometriais. Perda de expressão de PTEN pode também ocorrer em carcinomas indiferenciados e mistos. Mutações KRAS foram identificadas em 10% a 30% de cânceres do endométrio do tipo endometriode. A maioria dos estudos (mas não todos) demonstram uma frequência maior de mutações KRAS em cânceres com instabilidade de microssatélites (MSI). Mutação do gene supressor de tumor ARID1A foi relatada em uma variedade de cânceres, especialmente cânceres ginecológicos endometrioides. A perda de ARID1A foi encontrada em todos os tipos de câncer de endométrio, indicando seu importante papel na iniciação e na progressão desta doença. Mutação do gene p53 está presente em um subconjunto de adenocarcinomas endometriais agressivos, mas está ausente na hiperplasia endometrial. Ocorre com muito mais frequência em carcinomas serosos quando comparado ao carcinoma endometriode, sendo a marca registrada desta histologia e estando presente em 80% a 90% ou mais nesses tumores. O status mutacional de p53 é o fator molecular mais importante, que prediz o prognóstico em carcinomas endometriais, com a presença de uma mutação p53 sendo associada a um resultado desfavorável. Cerca de 41% dos carcinomas serosos têm uma mutação em PPP2R1A, embora isso também ocorra em 5% dos carcinomas endometriais do endométrio. Nos carcinossarcomas uterinos agressivos e indiferenciados, a mutação PPP2R1A também é frequente¹².

Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch é uma doença autossômica dominante que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças malignas múltiplas, dentre as quais os carcinomas de endométrio e cólon são os mais frequentes. É atualmente diagnosticada pela presença de um dos seguintes: (1) mutação germinativa em um dos genes de reparo de emparelhamento de DNA (MMR) (MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6); (2) mutação germinativa em EPCAM; ou (3) epimutação constitutiva

(silenciamento do gene). Carcinoma de endométrio endometrióide é o tipo mais comum e as pacientes na pré-menopausa são as mais comumente afetadas¹³.

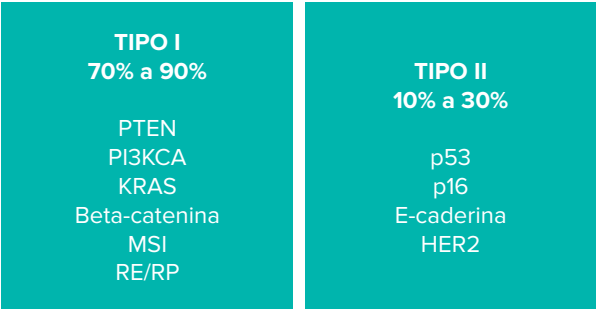
Classificação molecular

O câncer de endométrio foi tradicionalmente subdividido por Bokhman em dois tipos clinicopatológicos: tipo I e tipo II¹⁴. O tipo I é mais frequente, está associado ao hiperestrogenismo, costuma ser mais indolente e raramente possui fatores de pior prognóstico, ocorrendo principalmente em mulheres na perimenopausa ou pós-menopausa. O principal representante desse grupo é o carcinoma endometrióide graus 1 e 2. É comum a expressão de estrógeno e de progesterona nesse grupo, o que pode ser evidenciado por imuno-histoquímica (IHQ) e pode ser alvo terapêutico. Os tumores tipo II são mais raros e claramente apresentam fatores de pior prognóstico. São tumores mais indiferenciados, de mais agressividade, e correspondem a 10% a 30% dos carcinomas de endométrio. Costumam ocorrer em mulheres com idade mais avançada. Estão incluídos nesse tipo os seguintes subtipos: serosos, células claras, carcinosarcomas e alguns carcinomas endometrioides de alto grau. As características moleculares também divergem entre os diferentes subtipos¹⁵.

Nos carcinomas endometrioides, são frequentes as mutações nos genes PTEN (evento precoce no desenvolvimento dessas neoplasias), PI3KCA, KRAS e CTNNB1 (beta-catenina). É também frequente a perda de expressão de enzimas de reparo do DNA, o que leva à instabilidade de microssatélite (35% a 40% dos casos). Já nos carcinomas não endometrioides, é comum a mutação em TP53 (evento precoce no processo de tumorigênese em 90% dos casos), como também a inativação do p16 e alterações em proteínas de adesão celular, como a E-caderina. No subtipo seroso, ocorre também amplificação de HER2 em até 30% dos casos¹⁵.

As principais alterações moleculares e a sua frequência no câncer de endométrio de tipos I e II encontram-se descritas na figura 1.

Figura 1. Principais alterações moleculares e frequência no câncer de endométrio de tipos I e II



Um impulso para elaboração de ferramentas moleculares mais informativas do ponto de vista biológico, para assim classificar tumores e estratificá-los de acordo com o risco de metástase e de recorrência, levou a uma infinidade de estudos interrogando as implicações prognósticas e preditivas de um ou mais biomarcadores ou características moleculares. A investigação mais abrangente foi realizada a partir do sequenciamento genético pelo Tumor Comprehensive Genomic Atlas (TCGA)¹⁶. Uma análise multiplataforma de 373 carcinomas endometriais através de TCGA resultou em uma classificação molecular proposta de carcinoma endometrial. Quatro grupos foram descritos com base em arquitetura genômica, em vez de mutações genéticas únicas, e esta subclassificação tem implicações clínicas e prognósticas (tabela 1).

Tabela 1. Caracterização genômica do carcinoma endometrial

	Gene POLE ultramutado	MSI hipermutado	Baixo número de cópias	Alto número de cópias
Subtipo histológico	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endométrio de alto grau
Estabilidade dos microssatélites	Mista	Instável (metilação do promotor MLH1 comum)	Estável	-
Alterações moleculares frequentes	POLE, PTEN, PI3K/AKT/mTOR, ARID1A	PTEN, KRAS, PI3K/AKT, ARID1A	PTEN, CTNNB1, PI3K/AKT, FGFR	p53, FGFR, ERBB2/HER2
Prognóstico	Bom	Intermediário	Intermediário	Ruim

Os quatro grupos são:

- a. Grupo POLE: ultramutado;
- b. Grupo de instabilidade de microssatélite: hipermutado;
- c. Grupo de baixo número de cópias: estabilidade de microssatélite/endometriode;
- d. Grupo de alto número de cópias: seroso-*like*.

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

