

CAPÍTULO 14

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Carolina Fitipaldi

Líder nacional de Tumores de Sistema Nervoso Central – Grupo
Oncoclínicas

Patrick Wen

Diretor do Centro de Neuro-Oncologia, Dana-Farber Cancer Institute

Introdução

Os tumores cerebrais primários se referem a um grupo heterogêneo de tumores que surgem a partir de células do Sistema Nervoso Central (SNC) e abrangem muitos tipos distintos de tumores¹. A Medicina de Precisão para os tumores cerebrais de adultos é uma abordagem de tratamento inovadora adaptada ao perfil genético, tanto do paciente quanto do câncer. Na última década, estudos moleculares de tumores humanos forneceram importantes percepções sobre as complexas mudanças genéticas, cromossômicas e epigenéticas que acompanham a formação e a manutenção dos tumores cerebrais primários. Como resultado disso, em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentou um sistema de classificação integrado, que foi baseado na morfologia tumoral e nas alterações moleculares, como parte da definição de entidades específicas de tumores cerebrais. Acredita-se agora que células-tronco do SNC são as células de origem de vários tipos de tumores cerebrais primários². Esse cenário traz novos desafios para o manejo desses tumores.

A descoberta de uma variedade de mutações genéticas nos tumores de SNC nos permitiu integrar esses achados com o processo de diagnóstico, assim como nos permitiu tentar implementar estratégias de tratamento específicas para pacientes afetados, os direcionando a estudos clínicos apropriados³⁻⁵.

O manejo de tumores cerebrais avançados ou recidivantes requer uma cooperação e um trabalho conjunto de uma equipe multidisciplinar. Não há um consenso sobre a jornada de tratamento dos tumores cerebrais recorrentes ou progressivos, e as opções terapêuticas existentes são limitadas⁶. Neste capítulo, abordaremos as descobertas mais recentes no perfil molecular dos tumores do SNC e nos estudos que vêm explorando esses avanços.

Glioma

Os gliomas compõem um grupo heterogêneo de neoplasias que surgem a partir de células progenitoras gliais que, dependendo de mutações *drivers* e de outros sinais, desenvolvem tumores com resultados marcadamente divergentes⁷. Embora compreendam menos de 1% de todos os cânceres recém-diagnosticados, os gliomas representam 75% dos tumores cerebrais primários malignos em adultos e estão associados a mortalidade e morbidade substanciais^{8,9}.

Astrocitoma pilocítico (AP)

Os astrocitomas pilocíticos (APs) são os astrocitomas de grau I mais frequentes. Além disso, a maioria dos APs é indolente e, muitas vezes, curável apenas com cirurgia. O AP é considerado uma doença de ocorrência única, resultante da disfunção da via de proteína quinase ativada por mitogênio

(MAPK) por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo o mais frequente deles, que é a duplicação em *tandem* do cromossomo 7q34, envolvendo o gene quinase serina/treonina do proto-oncogene B-raf (BRAF), o que resulta no oncogene KIAA1549 e em fusões do proto-oncogene B-raf (KIAA1549-BRAF) em 60% a 70% dos casos¹⁰, além de várias alterações em aminoácidos únicos no gene BRAF em 10% dos casos e mutações germinativas herdadas no gene NF1 em aproximadamente 15% dos casos, levando à ativação constitutiva do MAPK11. A detecção de uma fusão de BRAF indica fortemente o diagnóstico de AP e essa fusão é mais característica em APs cerebrais em crianças. Em adultos jovens e pacientes mais idosos, a localização do tumor muda para a região supratentorial e a mutação V600E no BRAF se torna mais comum. Tanto a fusão de BRAF quanto a mutação de V600E tendem a conferir um prognóstico especialmente favorável, mas se alterações adicionais envolvendo os reguladores do ciclo celular estiverem presentes, como a deleção do inibidor de quinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A) e alterações causadas por talassemia ou síndrome de retardo mental ligada ao cromossomo X (ATRX), o tumor tem mais probabilidade de recorrência e progressão para um grau mais alto. Um pequeno subconjunto de APs tem alterações de ativação no receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1) em vez de na BRAF. Embora ambos os conjuntos de alterações levem à ativação da via de proteína quinase ativada por mitogênio, APs com mutações de FGFR1 ou com aumento no número de cópias podem se comportar de maneira mais agressiva. Mesmo assim, o prognóstico geral dos APs é muito melhor do que a maioria dos outros gliomas⁷.

A desregulação da via de MAPK é um ponto central na oncogênese do AP. O inibidor RAF de primeira geração – vemurafenibe – age ativamente contra os gliomas impulsionados por V600E, mas é inativo contra os gliomas com fusões de BRAF, porque pode causar uma ativação paradoxal da via de proteína quinase ativada por mitogênio em tumores de fusão de BRAF^{3,12}. Estudos em andamento de novos inibidores pan-RAF sobre os astrocitomas pilocíticos com fusões de BRAF, como o DAY 101, estão mostrando taxas de respostas encorajadoras (NCT04775485).

Astrocitoma difuso

Gliomas difusos quase nunca são curados apenas com ressecção, são graduados usando critérios histopatológicos e, agora, são classificados de acordo com marcadores moleculares de diagnóstico. Histologicamente, astrocitomas difusos de grau II mostram atipia nuclear, os de grau III (anaplásicos) apresentam atividade mitótica aumentada e os de grau IV têm proliferação microvascular adicional ou necrose ou ambos. Na classificação de 2016, os gliomas de graus II a IV foram estratificados também de acordo com o perfil molecular e, ainda,

outros refinamentos da classificação foram posteriormente propostos pelo Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumour Taxonomy – Not Officially WHO (cIMPACT-NOW)¹³⁻¹⁶ e, mais recentemente, pela atualização de 2021 da OMS da classificação de tumores de SNC^{17,18}.

A maioria dos astrocitomas de grau II (segundo OMS) possui mutações em isocitrato desidrogenase (IDH). O IDH1 está localizado no citosol e o IDH2, na mitocôndria. Análises bioquímicas identificaram uma atividade neomórfica nas enzimas de IDH-mutante, especialmente a conversão de alfacetoglutarato (α -KG) no oncometabólito D-2-hidroxioglutarato (D-2HG), em um processo que consome mais do que produz fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH) e que, em vez disso, gera NAD, o que tem efeitos profundos nos mecanismos epigenéticos celulares, nos padrões de diferenciação e nos perfis metabólicos. O IDH1 é o gene mais frequentemente mutado em gliomas de baixo grau, com a mutação R132H sendo a mais comum, compondo 90% de todas as mutações de IDH^{19,20}.

Pacientes com gliomas de IDH-mutantes tendem a ter um prognóstico melhor do que aqueles com os tumores do tipo IDH-selvagem. Além de uma sobrevida global (SG) favorável, mutações de IDH conferem estado hipermetilado ao fenótipo metilador (G-CIMP) da ilha de citosina-fosfato-guanina (CpG) e um perfil de expressão gênica pró-neural¹⁹. Conforme é esperado de uma mutação que causa hipermetilação global de citosina-fosfato-guanina, a maioria dos gliomas IDH-mutantes tem metilação do promotor da enzima de reparo de DNA O-6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT). A maioria dos astrocitomas IDH-mutantes também contém mutações nas proteínas tumorais p53 (TP53) e ATRX, distinguindo-se dos oligodendrogliomas IDH-mutantes, caracterizados pela codeleção no braço curto do cromossomo 1 (1p) e no braço longo do cromossomo 19 (19q) (codeleção 1p/19q)^{21,22}. O que confere ainda mais importância prognóstica à mutação do IDH nos tumores astrocitomas é a presença de alterações moleculares adicionais envolvendo o ciclo celular, como a deleção homozigótica do CDKN2A, a deleção ou a mutação do repressor transcricional de retinoblastoma (RB1) e a amplificação da quinase dependente de ciclina 4 (CDK4), todos os quais estão associados à sobrevida global menor²⁰.

O IDH é um alvo particularmente atraente para a intervenção terapêutica, já que as mutações de IDH parecem ser um evento precoce na carcinogênese²³. O estudo de fase I do ivosidenibe, um inibidor oral de IDH1, em pacientes com tumores sólidos IDH1-mutantes (NCT02073994) mostrou que a droga foi bem tolerada. Entre os 35 pacientes com lesões sem intensificação, a taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 2,9%, com uma resposta parcial (RP). Doença estabilizada (DE) foi observada em 30 (85,7%) desses pacientes, em comparação com 14 (45,2%) daqueles com gliomas intensificados. A sobrevida livre de progressão (SLP) média foi de 13,6 meses para aqueles com gliomas não intensificados e

de 1,4 meses para aqueles com lesões intensificadas. Uma redução no volume tumoral foi observada em 22 (66,7%) de 33 e em nove (33,3%) de 27 pacientes avaliados com lesões não intensificadas e intensificadas, respectivamente. Naqueles com lesões não intensificadas, a taxa de crescimento tumoral estimada em seis meses foi reduzida de 26% no período pré-tratamento para 9% com o ivosidenibe^{24,25}. O vorasidenibe, um inibidor de IDH1 e IDH2 penetrante no cérebro, tem sido avaliado em gliomas recorrentes de IDH-mutado com um significativo grupo de tumores de grau II não intensificados, mostrando prolongada estabilização da doença²⁶. Um estudo de fase III avaliando o vorasidenibe em gliomas de grau II de IDH-mutado recém-diagnosticados está em andamento atualmente (estudo INDIGO)^{24,27}.

Modalidades de tratamento, como as imunoterapias, também estão sendo investigadas em pacientes com gliomas de IDH-mutante. Vários estudos pré-clínicos revelaram que a mutação IDH1-R132H produz um neoepítipo que pode estar presente nas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II e que seria capaz de induzir células T auxiliares CD4+ com mutações específicas espontâneas e respostas de anticorpos em pacientes²⁸. Esses achados levaram ao desenvolvimento de uma vacina com peptídeo IDH1-R132H. Vários estudos que investigam a segurança e a eficácia das vacinas peptídicas específicas de IDH1-R132H em pacientes com gliomas II a IV têm sido iniciados e dados preliminares de segurança e eficácia de um desses estudos foram relatados e mostraram que a vacina foi bem tolerada e a maioria dos pacientes demonstrou respostas imunológicas induzidas pela vacina^{19,29}. Esperamos por mais resultados e por outros estudos em andamento.

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

