

CAPÍTULO 16

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM TUMORES RAROS

Andréia Cristina de Melo

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro; Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Laís Baltar

Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Introdução

O número limitado de indivíduos com doenças raras traz desafios para o desenvolvimento clínico e para a incorporação de terapias específicas para tais condições. Aproximadamente 25% de todas as neoplasias são consideradas doenças raras¹. Soma-se a esse cenário a presença de subpopulações molecularmente incomuns de tumores mais comuns, que acabam integrando o grupo de neoplasias raras². A definição de câncer raro não é uniforme. O World Trade Center Health Program, um programa de centros dos Estados Unidos para prevenção e controle de doenças, define doenças raras como aquelas com uma taxa de incidência de menos de 15 casos por 100 mil indivíduos ao ano, enquanto o National Cancer Institute (NCI) usa um corte de 40 mil casos ao ano de uma determinada neoplasia. A European Society for Medical Oncology (ESMO) define tumores raros como aqueles que acontecem em menos de cinco por 100 mil indivíduos por ano³.

A maior compreensão da carcinogênese e de alterações moleculares relacionadas ao câncer, somada às tecnologias de diagnóstico, estadiamento, terapia-alvo e imunoterapia, implica em resultados cada vez melhores para pacientes com câncer⁴. Por exemplo: um estudo multicêntrico de fase II, pacientes com linfoma de células do manto recidivado ou refratário politratados receberam terapia com CAR-T *cells* e mais de 80% dos participantes tiveram respostas objetivas, sendo muitas delas duradouras, em um cenário no qual certamente os participantes estariam fadados a tratamentos paliativos caso não tivessem participado de um estudo clínico⁵.

Apesar de ganhos incríveis na Oncologia e na Hematologia, há uma série de tumores raros, muitos deles com alterações moleculares definidas, para os quais ainda não existem tratamentos eficazes. A indústria farmacêutica e as empresas de biotecnologia, que trabalham ativamente no desenvolvimento de medicamentos ou outras intervenções terapêuticas capazes de preencher estas lacunas, enfrentam desafios diversos – como características peculiares ao paciente oncológico, o pequeno número de doentes a serem incluídos em estudos clínicos e a competição de vários produtos em desenvolvimento para a mesma alteração molecular (rara ou ultrarrara, como o NTRK), o que consequentemente retarda o desenvolvimento. Isso se soma aos desafios financeiros relacionados, já que táticas comerciais de larga escala não são possíveis ao se tratar de tumores raros. Por essas razões, existe pouco apoio financeiro ou interesse de tradicionais desenvolvedores de drogas e ocorre também um menor interesse entre os investigadores clínicos. No entanto, mesmo com financiamento adequado, eles são por natureza difíceis de estudar em grandes centros médicos e/ou acadêmicos³. Em muitos tumores raros, há quase tantas vagas para ensaios clínicos quanto pacientes.

Muitas indicações de tratamento no cenário do câncer raro são “*pan tumor*”, o que significa que a elegibilidade para o tratamento é baseada na presença de uma determinada alteração molecular e não em sua histologia, como as alterações em

NTRK⁶. Muitas doenças raras, por sua baixa frequência, podem ser dificilmente reconhecidas e diagnosticadas por não especialistas e, como resultado, muitas vezes não existe um padrão de tratamento nesses casos. Por conseguinte, o tratamento é frequentemente extrapolado de relatos de caso ou de pequenas séries de casos³. Além disso, tumores raros, que podem ser subconjuntos moleculares de grupos mais incidentes de uma forma geral, têm desafios adicionais. Como acontece com qualquer doença rara definida molecularmente, o diagnóstico depende da realização de um teste. É nessa conjuntura que a Oncologia de Precisão e seus desdobramentos se inserem no contexto dos tumores raros.

Biomarcadores

O número de lançamentos de terapias que têm biomarcadores estabelecidos em bula aumentou substancialmente na última década, com mais de 400 combinações de terapias e biomarcadores aprovadas pelo FDA no mercado americano hoje⁷. Os biomarcadores incluem mutações germinativas ou variantes de genes somáticos (polimorfismos e mutações) deficiências funcionais, diferenças de expressão gênica, anormalidades cromossômicas e alterações proteicas, que, por fim, são usadas para selecionar tratamentos específicos na Medicina de Precisão aplicada à Oncologia. A recente aprovação agnóstica do anticorpo anti-PD-1 pembrolizumabe em todos os tumores com instabilidade de microsatélites e de larotrectinibe para tumores com fusões no gene de NTRK foi um marco histórico^{8,9}, sendo descrita com mais detalhes abaixo.

MSI-H ou dMMR e os agentes anti-PD-1

Em maio de 2017, o FDA concedeu aprovação acelerada ao pembrolizumabe (anti-PD-1) para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que progrediram após o tratamento anterior e que não têm opções de tratamento alternativo satisfatório e instabilidade de microsatélites (MSI-H) ou defeito nas enzimas de reparo (dMMR). Essa foi historicamente a primeira aprovação agnóstica do FDA⁸.

A aprovação foi baseada em dados de 149 pacientes com tumores MSI-H ou dMMR tratados em cinco ensaios clínicos. Noventa pacientes tinham câncer colorretal e 59 pacientes apresentavam 14 outros tipos de câncer. Os pacientes receberam 200mg de pembrolizumabe a cada três semanas ou 10mg/kg de pembrolizumabe intravenoso a cada duas semanas. O tratamento continuou até toxicidade inaceitável, progressão da doença ou um máximo de 24 meses de tratamento. A taxa de resposta objetiva avaliada pela revisão cega de radiologistas centrais independentes, de acordo com o RECIST 1.1, foi de 39,6% (IC de 95%; 31,7-47,9). A duração da resposta foi superior a seis meses para 78% dos casos que responderam ao pembrolizumabe. Houve 11 respostas completas e

48 parciais. A taxa de resposta objetiva foi semelhante, independentemente dos pacientes terem sido diagnosticados com câncer colorretal (36%) ou um tipo de câncer diferente (46% entre os outros 14 tipos tumorais)¹⁰.

A fusão gênica do NTRK e o desenvolvimento de terapia em um cenário de extrema raridade

Em novembro de 2018, o FDA concedeu aprovação acelerada ao larotrectinibe para pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos que progrediram aos tratamentos considerados padrões e com fusão gênica do NTRK. Esta foi a segunda aprovação do FDA para tratamento do câncer independentemente da histologia e da topografia⁹. A aprovação foi baseada em dados de três ensaios clínicos multicêntricos, abertos e de braço único: LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687) e NAVIGATE (NCT02576431)¹¹. A identificação do status de fusão do gene NTRK foi determinada prospectivamente em laboratórios locais usando NGS ou FISH. As principais medidas de desfecho de eficácia foram a taxa de resposta objetiva e a duração da resposta, determinadas por um comitê de revisão cego e independente e de acordo com o RECIST 1.1.

Para tal aprovação, a eficácia foi avaliada nos primeiros 55 pacientes com tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos com fusão do gene NTRK incluídos em um dos três estudos. Doze pacientes tinham menos de 18 anos de idade. Ao todo, 12 tipos de câncer foram representados, sendo os mais comuns os tumores de glândulas salivares (22%), o sarcoma de partes moles (20%), o fibrossarcoma infantil (13%) e o câncer de tireoide (9%). A taxa de resposta objetiva foi de 75% (IC de 95%; 61%-85%), incluindo 22% de respostas completas e 53% de respostas parciais. No momento do fechamento do banco de dados, a duração mediana da resposta não havia sido atingida. A duração da resposta foi de seis meses ou mais para 73%, nove meses ou mais para 63% e 12 meses ou mais para 39% dos pacientes. Ainda relativo à aprovação do FDA, a segurança do larotrectinibe foi avaliada em 176 pacientes nos três ensaios clínicos, incluindo 44 pacientes pediátricos. As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) com larotrectinibe foram fadiga, náuseas, tonturas, vômitos, elevação de transaminases, tosse, constipação e diarreia⁹.

Mais recentemente, foi publicada uma análise com o objetivo de explorar a eficácia e a segurança em longo prazo do larotrectinibe em uma população maior de pacientes com tumores sólidos com fusão de NTRK. Foram incluídos pacientes tratados em um estudo de fase I para adultos, em um estudo de fase I/II em população pediátrica e em um estudo de fase II com adolescentes e adultos. Alguns critérios de elegibilidade diferiram entre os estudos. Para a análise agrupada, os pacientes elegíveis tinham idade igual ou superior a 1 mês, o diagnóstico de um

tumor sólido localmente avançado ou metastático com fusão de NTRK e deveriam ter recebido terapia padrão anteriormente, se disponível. O larotrectinibe foi administrado por via oral (cápsula ou formulação líquida) em ciclos de 28 dias: adultos principalmente com uma dose de 100mg, duas vezes ao dia; e pacientes pediátricos principalmente com uma dose de 100mg/m² (máximo de 100mg), duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a resposta objetiva avaliada pelos investigadores locais por intenção de tratamento. Entre maio de 2014 e fevereiro de 2019, 159 participantes foram incluídos e tratados com larotrectinibe. As idades variaram de menos de 1 mês a 84 anos. A proporção de pacientes com uma resposta objetiva de acordo com a avaliação do investigador foi de 121 (79%; IC de 95%; 72-85) de 153 pacientes avaliáveis, com 24 (16%) tendo respostas completas. Na avaliação de segurança, com 260 pacientes tratados independentemente da fusão NTRK, nenhuma morte relacionada ao tratamento ocorreu. Os dados confirmaram que as fusões de NTRK definem um subgrupo molecular único de tumores sólidos avançados para os quais o larotrectinibe é altamente ativo e seguro¹¹.

Embora as fusões gênicas de NTRK sejam comuns em um pequeno número de neoplasias pediátricas e de adultos extremamente raras, elas também foram identificadas em uma ampla gama de tumores comuns em frequências muito baixas¹². O fibrossarcoma pediátrico é raro, mas representa o sarcoma de partes moles, excluindo o rhabdomyosarcoma, mais comum no primeiro ano de vida. Estudos relataram a incidência de fusões em NTRK entre 70% e 91%^{13,14}. O carcinoma secretor da mama é um subtipo muito raro de carcinoma ductal e mais de 90% dos casos apresentam fusões gênicas em NTRK. Uma situação morfológica e imuno-histoquimicamente relacionada à glândula salivar, de forma semelhante, abriga fusões de NTRK em mais 90% dos casos. Casos de carcinoma secretor da pele e da tireoide com fusões em NTRK também foram descritos¹². Outros tumores raros, como o nefroma mesoblástico, o câncer de tireoide papilífero na população pediátrica e neoplasias de sistema nervoso central na população pediátrica também apresentam fusões de NTRK de forma frequente (tabela 1).

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

