

CAPÍTULO 2

LANDSCAPE DE BIOMARCADORES PREDITIVOS TUMORAIS E AGNÓSTICOS DE TUMOR NA ONCOLOGIA

Rodrigo Dienstmann

Diretor do programa de Medicina de Precisão – Grupo Oncoclínicas,
São Paulo

Introdução

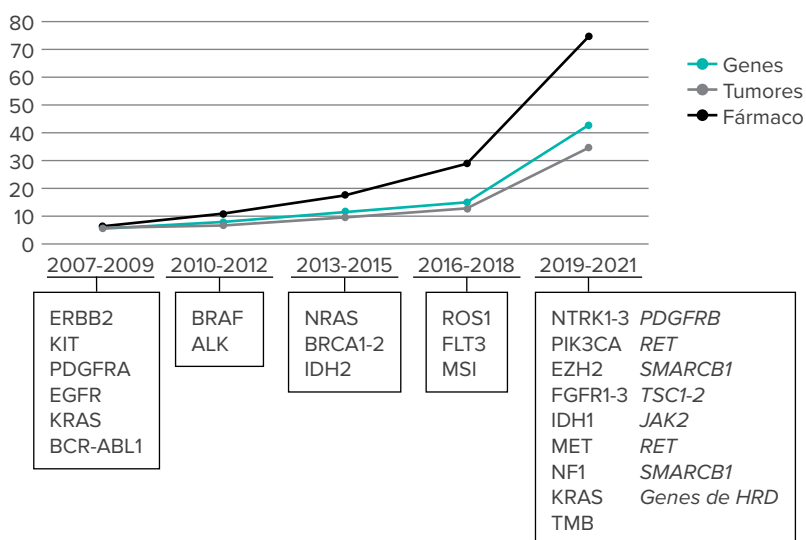
Os avanços tecnológicos em ferramentas de perfil molecular, combinados ao desenvolvimento de novas terapias, mudaram o panorama a abordagem do câncer. Atualmente, o tratamento do câncer é cada vez mais influenciado por uma estratificação molecular do tumor, em que terapias-alvo são prescritas para subpopulações de pacientes com variantes genômicas específicas – em alguns contextos, independentemente da origem do tumor. Neste capítulo, abordarei o panorama dos biomarcadores que são utilizados para seleção de terapias-alvo hoje e os desafios da Oncologia de Precisão no futuro.

Em Oncologia, Medicina de Precisão refere-se ao uso de terapias-alvo a populações de pacientes cujos tumores exibem alterações genômicas específicas, que podem ser diretamente inibidas, ou alterações moleculares que levam à desregulação de uma via de sinalização para a qual existem alvos potenciais e, ainda, a pacientes com variantes genéticas hereditárias associadas a câncer que conferem sensibilidade tumoral a fármacos dirigidos¹. A convergência de conhecimento médico, tecnologia e ciência de dados traz o potencial de revolucionar a saúde. Os cuidados de saúde personalizados – abrangendo diagnósticos moleculares, tratamentos dirigidos e análise em grande escala de dados de saúde – não apenas têm um impacto positivo no desfecho de pacientes individuais, como também abrem oportunidades de avanços significativos na saúde coletiva.

A Oncologia de Precisão envolve: (1) acesso a testes genômicos, incluindo ensaios de gene único e/ou painéis amplos de sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing* – NGS); (2) interpretação de dados e laudos com tempos de resposta aceitáveis para tomada de decisão pela equipe médica; e (3) acesso a terapias-alvo aprovadas (de preferência no local de atendimento) ou oportunidades de ensaios clínicos. Estamos vivendo um ponto de inflexão no crescimento do número de biomarcadores que guiam terapias dirigidas do câncer, com 44 alterações moleculares e 66 fármacos aprovados em 38 tipos tumorais². Há cinco anos, tais números eram de apenas 12 biomarcadores para 18 fármacos em dez tipos tumorais, como detalhado na figura 1. Existem muitos desafios neste caminho, mas o progresso tem sido constante desde 2007 e especialmente acelerado nos últimos dois anos, justificando uma visão otimista do impacto das terapias genômicas no câncer. Para terapia guiada pela genômica, a elegibilidade aumentou de 16% em 2018 para 27% em 2020. Durante esse período, podemos observar um crescimento substancial na diversidade de biomarcadores genômicos que chegaram à clínica, com novos medicamentos direcionados e tipos de tumor elegíveis em comparação com as estimativas de 2006 a 2018. É importante ressaltar que as taxas de respostas objetivas e a duração do benefício clínico continuam altas, o que ilustra que os requisitos para aprovações de medicamentos permanecem consistentes e que as novas autorizações por agências regulatórias não estão limitadas a alterações raras ou

novos medicamentos com benefícios limitados, quando comparados às terapias anteriormente disponíveis para os mesmos alvos.

Figura 1. Evolução histórica do número de biomarcadores (genes) preditivos de resposta a terapias-alvo (fármacos) e aprovados para diferentes neoplasias (tumores)



Os primeiros sucessos de terapias-alvo em câncer associado a oncogenes alterados foram específicos para um tipo de tumor. Por exemplo, fusões de BCR-ABL em leucemia mieloide crônica; amplificação do gene ERBB2 em câncer de mama; mutações BRAF V600E em melanoma; mutações de EGFR e fusões de ALK em adenocarcinoma de pulmão. Detalhes sobre estas e outras terapias-alvo aprovadas ou em pesquisa clínica com resultados promissores estão disponíveis em capítulos específicos para subtipos tumorais neste livro. É notável o predomínio de mutações e fusões do tipo *drivers* acionáveis em câncer quando comparadas a alterações em número de cópias gênicas, como amplificações, atualmente limitadas a ERBB2. Em realidade, as neoplasias raras ou ultrarraras são caracterizadas quase que universalmente por alterações moleculares precisas, incluindo leucemia de células pilosas com mutações BRAFV600E e carcinoma medular de tireoide com mutações ou fusões em RET. Os tumores mais comuns, como câncer de pulmão, cólon e mama, são genomicamente diversos. Por exemplo, o câncer de pulmão pode ser substratificado segundo os seguintes *drivers* moleculares acionáveis: EGFR, KRAS (G12C), BRAF, ERBB2, ALK, ROS1, RET, MET, NTRK, entre outros³.

A terapia com inibidor de BRAF foi explorada em um espectro de cânceres com mutação de BRAF e produziu altas taxas de resposta em melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e histiocitose de células de Langerhans, mas foi observada resistência primária em câncer colorretal, por exemplo⁴. Essa dependência da linhagem tumoral para resposta antitumoral a terapias guiadas por alterações genômicas foi evidenciada em diferentes contextos além de BRAF. Por exemplo, mutações de PIK3CA conferem sensibilidade a inibidores seletivos de PI3K-alfa em câncer de mama receptor hormonal positivo quando combinado a antiestrogênicos⁵, mas não foram evidenciadas respostas animadoras em tumores ginecológicos⁶. O mesmo ocorre com mutações patogênicas em BRCA1 e BRCA2, associados à alta taxa de resposta a inibidores de PARP em pacientes com câncer hereditário de mama, ovário, próstata e pâncreas, mas não em outros tumores, como CPNPC, que apresentam mutações somáticas nos mesmos genes⁷.

Biomarcadores agnósticos de tumor

Mais recentemente, o FDA dos Estados Unidos aprovou o inibidor de *checkpoint* PD-1 pembrolizumabe para qualquer paciente com tumores que apresentam alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência na função do sistema de reparo do DNA (*defective mismatch repair* – dMMR). Esta alteração ocorre em aproximadamente 2% dos tumores avançados, principalmente gastrointestinais e ginecológicos. Em 149 pacientes com 15 cânceres diferentes que apresentavam MSI-H em cinco ensaios de braço único tratados com pembrolizumabe, a taxa de resposta objetiva foi de aproximadamente 40% e, daqueles que responderam, 80% das respostas duraram mais de seis meses, levando à primeira aprovação agnóstica de tumor pelo FDA⁸. Um ensaio *basket* com inibidor de TRK larotrectinibe incluiu 55 pacientes com fusões de NTRK1-3 em 17 tumores diferentes e objetivou uma taxa de resposta de 75%, com 70% dos pacientes que responderam mostrando controle da doença por mais de 12 meses, o que levou à segunda aprovação agnóstica pelo FDA⁹. Esse conceito foi expandido em 54 pacientes com fusões NTRK1-3 tratados com o inibidor de TRK entrectinibe em dez tipos de tumor, com uma taxa de resposta de 60% e uma duração média de resposta de dez meses, levando à terceira aprovação agnóstica¹⁰. Fusões de NTRK1-3 ocorrem em menos de 1% dos tumores sólidos globalmente, mas a prevalência é muito diferente de acordo com a histologia. Em câncer de mama secretor ou seu análogo em glândula salivar (*mammary analogue secretory carcinoma* – MASC), mais de 90% dos tumores apresentam fusões NTRK1-3, similar aos tumores congênitos fibrosarcoma infantil

e nefroma mesoblástico. Por outro lado, em outros tumores como os do trato gastrointestinal e sarcomas, a prevalência é inferior a 1%. Estudos recentes identificaram enriquecimento de fusões NTRK1-3 em tumores sem outros *drivers* oncogênicos, como no caso de tumor estromal gastrointestinal (GIST) selvagem para KIT e PDGFRA. Finalmente, em ensaio clínico com 233 pacientes em 27 tipos tumorais avaliando o pembrolizumabe de acordo com status de carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden* – TMB), tumores com mais de dez mutações por megabase (mut/Mb) pelo teste FoundationOne CDx tiveram taxa de resposta de 30%, com metade dos casos respondendo por mais de dois anos. Em contraste, apenas 6% dos pacientes que não eram TMB alto apresentaram resposta ao pembrolizumabe¹¹. Essa magnitude de benefício levou à mais recente aprovação agnóstica de tumor pelo FDA. É importante ressaltar que essa aprovação agnóstica de tumor de pembrolizumabe em TMB alto foi questionada pela comunidade científica devido às incertezas sobre o melhor ponto de corte para o biomarcador – uma assinatura genômica complexa altamente dependente do painel de NGS empregado e do *pipeline* bioinformático – e também pela heterogeneidade de taxa de resposta de acordo com o subtipo tumoral – de apenas 10% em câncer colorretal com TMB > 10mt/Mb e ausência de MSI-H ou dMMR, por exemplo¹².

Com exceção de pembrolizumabe em cânceres com TMB alto, todas as outras aprovações agnósticas de tumor apresentam duas características em comum: (1) alta taxas de resposta e benefício clínico com terapia alvo ou imunoterapia em populações raras de pacientes em que terapias padrões não são especialmente efetivas; e (2) atividade antitumoral independente da histologia e sítio primário e da linha de tratamento em que o agente foi utilizado. Existem muitos estudos em andamento avaliando terapias dirigidas a fusões gênicas em um contexto agnóstico de tumor.

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

