

CAPÍTULO 8

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM TUMORES PULMONARES

David Jackman

Diretor médico do Clinical Pathways, Dana-Farber Cancer Institute

Flavia Amaral

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Minas Gerais

Carlos Gil Ferreira

Chief Medical Officer (CMO) do Grupo Oncoclínicas

Introdução

Com a produção em massa e a comercialização de produtos de tabaco, o câncer de pulmão atingiu sua maioridade no século XX. Apesar da identificação de seus principais fatores de risco e da validação dos métodos de rastreamento e diagnóstico precoce, o câncer de pulmão permanece como a principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo, sendo ainda a segunda neoplasia maligna mais incidente. O Observatório Global do Câncer estimou 2.206.771 novos casos de câncer de pulmão e 1.796.144 mortes por câncer de pulmão em todo o mundo em 2020¹. Entretanto, o câncer de pulmão é, na verdade, um conjunto de diferentes doenças, com diferentes prognósticos e tratamentos. Ao longo dos anos, o número de doenças únicas que constituem essa entidade vem aumentando e a Medicina de Precisão tem um papel fundamental na sua identificação, viabilizando uma compreensão melhor de sua carcinogênese e o desenvolvimento de terapias mais específicas e efetivas.

História

Historicamente, duas histologias foram reconhecidas no câncer de pulmão: o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), representando 13% e 86% dos casos de câncer de pulmão, respectivamente. Embora ambos configurem duas doenças diferentes em muitos aspectos, seu tratamento tem sido baseado na quimioterapia convencional desde os anos de 1990, com resultados modestos e desanimadores.

Felizmente, desde o final da década de 1990 e início dos anos 2000, o tratamento do CPNPC começou a mudar drasticamente. Em 2004, foi identificado o primeiro alvo no câncer de pulmão. Inicialmente, foi avaliado o papel dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), em pacientes não selecionados com tratamento prévio de câncer de pulmão. No entanto, a percepção de que apenas uma população específica demonstrou um benefício clínico substancial (histologia de adenocarcinoma, status de não fumante, sexo feminino e etnia asiática) levou ao reconhecimento e ao sequenciamento do gene EGFR e de suas mutações ativadoras².

Desde então, houve um foco maior na identificação de aberrações genômicas que conduzem o comportamento das células cancerígenas. O subsequente desenvolvimento racional de terapias-alvo contra os produtos de genes associados a proteínas levou a melhorias nas taxas de resposta e na sobrevida global para um número crescente de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Todo esse conhecimento acumulado ao longo dos últimos 20 anos finalmente se traduziu em benefício real para os pacientes com câncer de pulmão. Dados publicados recentemente mostram um declínio considerável

da mortalidade por câncer de pulmão nos últimos cinco anos. De acordo com Howlader *et al.*, de 2013 a 2017, houve uma queda de 5% na taxa de mortalidade de homens por câncer de pulmão e um declínio de quase 4% em mulheres nos Estados Unidos. Parte dessa redução pode ser atribuída ao aumento na expectativa de vida mesmo em pacientes diagnosticados em estágios avançados da doença³.

Atualmente, existem terapias-alvo aprovadas para tumores que abrigam mutações em EGFR, a mutação V600E no BRAF, a mutação G12C no KRAS e as mutações no local de *splicing* no éxon 14 no MET. Além disso, há terapias aprovadas para tumores que abrigam fusões e rearranjos de genes em ALK, ROS1, RET e NTRK.

Recomendações atuais

A aplicação apropriada do teste de biomarcadores no câncer de pulmão é inteiramente baseada na disponibilidade de terapias-alvo com eficácia clínica demonstrada nesse cenário. As recomendações de testes devem considerar a histologia inicial e o estágio, com terapias-alvo associadas ao CPNPC amplamente utilizadas no cenário metastático, embora apenas o osimertinibe tenha demonstrado impacto significativo na adjuvância. Além disso, há um papel importante na repetição do teste no momento da progressão, quando os mecanismos-alvo de resistência podem ser identificados.

Indicações clínicas

Em câncer de pulmão de não pequenas células metastático ou irresssecável, todos os pacientes com histologia não escamosa e os candidatos para tratamento sistêmico devem ser testados no momento do diagnóstico⁴. Com relação aos pacientes com câncer de pulmão que não têm um componente de adenocarcinoma, o teste de biomarcador molecular deve ser realizado quando características clínicas indicarem uma probabilidade maior de um fator oncogênico. Idade jovem e ausência ou mínima exposição ao tabaco (um a dez maços por ano) são apontadas como as principais características a serem consideradas. Em relação à idade, não há um ponto de corte bem definido na literatura. Testar pacientes com menos de 50 anos com histologia de carcinoma espinocelular puro é considerada uma estratégia razoável pelos especialistas⁵.

Pacientes submetidos à ressecção definitiva para CPNPC não escamoso de estágio II ou III podem ser considerados para o teste de EGFR à luz de uma melhora demonstrada na sobrevida livre da doença com o uso adjuvante do inibidor de EGFR osimertinibe⁶.

Quais alterações genéticas devem ser investigadas?

Mutações

Atualmente, testes genômicos incluem a busca por mutações em EGFR, BRAF, KRAS e MET.

O EGFR é um receptor de tirosina quinase que é comumente expresso em tumores epiteliais, especialmente no CPNPC. Descobriu-se que diversas mutações somáticas no gene EGFR estão intimamente ligadas à resposta favorável ao ITQ anti-EGFR em pacientes com CPNPC. Sua frequência varia muito por região e etnia, estando presente em aproximadamente 15% dos casos. As mutações sensibilizadoras de EGFR mais comuns são a deleção dos aminoácidos 747 a 750 no éxon 19 e mutações pontuais de L858R no éxon 21, representando aproximadamente 90% de toda a população com mutação positiva. Outras mutações raras, embora também sensíveis à inibição de EGFR, são as mutações pontuais de G719 no éxon 18 e de L861 no éxon 21. Tais alterações levam a uma mudança conformacional no domínio intracelular no receptor, induzindo sua ativação constitutiva, independentemente do ligante. Por sua vez, as vias de sinalização intracelular, relacionadas a crescimento celular, divisão, proliferação, angiogênese e metástase, passaram a ser estimuladas⁷.

Em 2009 e 2011, a primeira geração de ITQs anti-EGFR, incluindo gefitinibe e erlotinibe, mostraram maiores taxas de resposta objetiva (TROs) e de sobrevida livre de progressão (SLP), em comparação com a terapia citotóxica em pacientes previamente não tratados com mutações de EGFR^{8,9}. Pouco depois, os inibidores de segunda e terceira gerações também demonstraram melhora nos desfechos clínicos nesse grupo de pacientes¹⁰⁻¹². Atualmente, existem cinco desses inibidores disponíveis: os de primeira geração, erlotinibe e gefitinibe; os de segunda geração, afatinibe e dacomitinibe; e o de terceira geração, osimertinibe.

A avaliação de EGFR também desempenha um papel importante na progressão da doença para os inibidores de primeira e segunda gerações. Vários mecanismos de resistência têm sido descritos nesse cenário, como a amplificação de MET e HER2, a transformação de pequenas células e as mutações pontuais do próprio EGFR. Entre as mutações pontuais de EGFR, a T790M no éxon 20 é o mecanismo de resistência mais prevalente, sendo identificado em aproximadamente 60% dos casos. Tais alterações tornam o receptor mais ávido ao ATP em relação aos ITQs, reduzindo a inibição da sinalização *downstream* mediada por EGFR ITQ. A presença da mutação de T790M pode ser detectada por meio de ctDNA, mas uma vez negativa, a biópsia tecidual é necessária e o uso de osimertinibe se tornou o padrão de tratamento para esse subgrupo¹².

Embora as mutações de EGFR tenham sido as primeiras alterações direcionadas identificadas no CPNPC, as mutações homólogas do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (KRAS) são de fato as mais comuns. Aproximadamente 32% dos adenocarcinomas de pulmão possuem uma mutação KRAS. Até a última década, os esforços para gerar um inibidor de KRAS não obtiveram sucesso. Após anos de tentativas frustradas em direcionar essas alterações, diversas drogas têm sido agora desenvolvidas eficientemente, tendo como alvo uma mutação específica de KRAS: a G12C, que ocorre em cerca de 13% dos carcinomas de pulmão¹³. Em geral, as mutações dos genes KRAS levam à síntese de uma proteína que provavelmente permanece em seu estado ativado mesmo na ausência de estímulo extracelular que conduza à sinalização protumorigênica. Pequenas moléculas foram projetadas especificamente para se ligar a um receptáculo presente na G12C do KRAS mutado e para inibi-lo de maneira irreversível. Estudos de fase I e II avaliaram a segurança e a eficácia dessas drogas em pacientes com CPNPC previamente tratados e demonstraram TROs de 37,1% a 45% e taxas de controle da doença (TCDs) de 80,6% a 96%^{14,15}, o que culminou com a aprovação acelerada do sotorasibe pelo Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos.

Outras mutações somáticas menos comuns foram encontradas nos genes BRAF e MET, presentes em 2% a 4% e em 3% a 4% dos casos de CPNPC, respectivamente. Mutações de BRAF podem ser divididas em classes funcionais diferenciadas pelo mecanismo de sinalização e pela atividade da quinase: classe I, classe II e classe III¹⁶. Até agora, apenas a mutação de BRAF de classe I V600E, que é encontrada em 1% a 2% dos casos de CPNPC, tem uma terapia-alvo aprovada. O BRAF é ativado pela sinalização de RAS. No entanto, na presença de alterações de classe I, a proteína se torna constitutivamente ativada, levando à desregulação da via de MER/ERK, o que por sua vez induz a diferenciação, a proliferação, o crescimento e a apoptose celulares.

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

