

Mauro Zukin¹



O Papel das Tirosina Cinases no Tratamento do Câncer de Pulmão

The role of Tyrosine kinases in the treatment of Lung Cancer

>>> RESUMO

O câncer de pulmão representa mundialmente a principal causa de câncer e a principal causa de mortes. Nas últimas décadas vários esforços foram realizados, não só para reduzir sua incidência, mas também na redução da mortalidade. Esses avanços aconteceram principalmente na identificação de alvos moleculares e o desenvolvimento de drogas específicas para esses alvos, pequenas moléculas, as Tirosina Cinases, que são mais eficazes e menos tóxicas. Esse artigo descreve de maneira sintética onde estamos e para onde vamos.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Câncer de Pulmão, Terapia Alvo, Tirosina cinase.

>>> ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer worldwide and the leading cause of death. In recent decades, several efforts have been made, not only to reduce its incidence, but also to reduce mortality. These advances occurred mainly in the identification of molecular targets and the development of specific drugs for these targets, small molecules, tyrosine kinases, which are more effective and less toxic. This article describes in a synthetic way where we are and where we are going.

>>> KEY WORDS

Lung Cancer, Target Therapy, Tyrosine Kinase.

¹ PhD pelo Instituto Nacional de Câncer - Oncologista Clínico da OncologiaD'or - Membro Diretor do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica
Membro ativo da IASLC, ASCO e SBOC
Avenida das Américas 3500, Le Monde, edifício Londres Bloco A - zukinmauro@gmail.com

>>> INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão não pequenas células (cpnpc) representa a grande maioria das neoplasias de pulmão, chegando a 84% dos casos¹. Histologicamente o cnpnc é classificado em dois subtipos, o subtipo escamoso e o não escamoso. O não escamoso tem em sua maioria o adenocarcinoma como o principal representante, seguido pelo de grandes células. A definição do tipo e subtipo histológico é importante, e o primeiro passo de um diagnóstico e tratamento personalizado. Em geral fazemos um perfil molecular somente nos pacientes com histologia não escamosa, deixando para os pacientes com histologia escamosa somente a expressão de PDL1. O cnpnc é uma doença complexa, caracterizada por vários subtipos moleculares distintos, cada um com um comportamento biológico próprio, e atualmente com tratamentos específicos. O objetivo dessa revisão é apresentar as opções de tratamentos específicos para cada situação assim como os aspectos do diagnóstico molecular, para os pacientes com cnpnc avançado. Atualmente há um número expressivo de terapias alvo molecular aprovadas, que incluem agentes que tem como alvo específico os “oncogenic drivers”, que são mutações encontradas nos tumores, que conduzem o processo de carcinogênese daquele tumor. Identificar aquela alteração genética ou mutação é a primeira etapa do processo, e necessita de uma avaliação molecular, que chamamos de perfil molecular. Essa avaliação deve ser feita no diagnóstico inicial, ou as vezes até após a progressão da doença após o primeiro tratamento, tentando identificar o mecanismo de resistência, para termos certeza do melhor tratamento a ser realizado. O diagnóstico molecular adequado leva a uma seleção adequada da melhor terapia alvo molecular, levando a uma terapia personalizada de acordo com o perfil do paciente e com isso alcançar os melhores resultados. O melhor conhecimento da biologia do cnpnc ao longo dos anos 2000 levou a um conhecimento das vias moleculares que “conduziam” o processo de malignidade, associado ao desenvolvimento de várias drogas que agiam especificamente (terapia alvo) naqueles mecanismos aberrantes. Havia também

a expectativa que essas drogas eram inofensivas atuando exclusivamente nos alvos presentes só nas células malignas. Com os tempos vimos que isso não era verdade e que muitos alvos também estavam presentes em células normais, contribuindo para a toxicidade relacionada. A maioria das terapias alvos, particularmente os inibidores de tirosina cinase (TKi) são pequenas moléculas e são administrados por via oral, que foi um grande avanço em relação drogas intravenosas quimioterápicas, facilitando a via de acesso.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS <<<

A terapia alvo fornece um tratamento personalizado a cada paciente com cnpnc avançado. A análise do perfil molecular adequada, é fundamental para identificar a alteração genética presente e assim garantir que cada paciente receba o tratamento certo e eficaz para seu tipo específico de tumor. A terapia personalizada garante a cada paciente a chance de receber o melhor tratamento e assim os melhores resultados e as melhores chances de uma sobrevida longa.

AS MUTAÇÕES GENÉTICAS E SEUS ALVOS <<<

A frequência das mutações varia de acordo com a histologia, nos pacientes com adenocarcinoma, 60% podem ter uma mutação, sendo que as mutações de EGFR podem estar presentes em 19% dos casos. Já os rearranjos de ALK e de ROS1 podem estar presentes em 5% e 1% dos casos respectivamente. Em geral as mutações são excludentes, ou seja, na presença de uma delas, as outras não ocorrem em concomitância. As terapias alvo para as outras mutações como MET (*exon 14 skipping mutation*), ERB2 e RET estão presentes em torno dos 3% dos casos. A mutação mais frequentemente encontrada é a do KRAS que ocorre em 25% dos casos, mas só recentemente tem uma terapia alvo aprovada para subtipo KRAS G12C.

MUDANÇA DE PARADIGMA <<<

A terapia alvo oferece um tratamento personalizado e eficaz para o paciente com cnpnc avançado. Por essa razão todos os *Guidelines* recomendam que

todos os pacientes com adenocarcinoma tenham um perfil molecular realizada para que uma decisão terapêutica seja tomada. Os pacientes com histologia escamosa só devem ser testados, no caso de uma histologia mista como adenoescamoso, ou uma ausência de história de tabagismo.

»» HISTOLOGIA NÃO ESCAMOSA: PRIMEIRA LINHA TERAPIA ALVO

As primeiras drogas aprovadas pelas agências reguladoras, para os pacientes com cpnpc avançado e a mutação do EGFR (deleção do exon 19 e a substituição do exon 21), chamadas mutações de sensibilidade, incluem gefitinib, erlotinib, afatinib e osimertinib. O gefitinib, erlotinib, e afatinib são seletivos para as mutações de sensibilidade, já o Osimertinib é seletivo tanto para as mutações de sensibilidade quanto as de resistência como a T790M. No paciente com a mutação presente, a taxa de resposta a esses agentes é de aproximadamente 70%, e tem um aumento na sobrevida mediana livre de progressão de um ano e uma sobrevida mediana global de aproximadamente 19 meses²⁻⁴. O Osimertinib é um inibidor de tirosina cinase (TKi) de terceira geração, e teve um resultado significativamente superior quando comparado a gefitinib ou erlotinib no estudo FLAURA, se tornando o agente de escolha não só pela eficácia mas também pela penetração em sistema nervoso central, um local frequente de falha com os outros agentes. A presença da mutação de EGFR confere um melhor prognóstico e prediz uma forte resposta aos TKis e por essa razão deve ser utilizada na frente da quimioterapia e da imunoterapia. Os pacientes que progridem ao TKi têm uma opção de uma re-biopsia para ver qual é o mecanismo de resistência, e guiar ou não o tratamento subsequente.

Os pacientes com a mutação ou melhor o rearranjo de ALK, beneficiam-se dos inibidores de tirosina cinases (TKIs) que atingem o ALK como: crizotinib, ceritinib, brigatinib, alectinib e lorlatinib. O Crizotinib também é um inibidor de ROS1 e MET. Alectinib inibe o ALK e RET e Lorlatinib ALK e ROS1. O Crizotinib foi aprovado em primeira linha baseado no estudo PROFILE 1014 que mostrou um benefício de Crizotinib quando

comparado a quimioterapia, com uma sobrevida livre de progressão de 10.9m versus 7.0m; $p < 0.001$ ⁶. Posteriormente Alectinib foi aprovado, comparado a Crizotinib no estudo ALEX que mostrou um aumento significativo da sobrevida livre de progressão de 25.7 meses versus 10.4m; $p < 0.001$, e sua capacidade de penetrar melhor no SNC⁷. Recentemente o estudo ALTA também mostrou uma superioridade de Brigatinib sobre Crizotinib, e Lorlatinib também quando comparado a Crizotinib no estudo CROWN, a sobrevida mediana livre de progressão não foi alcançada sendo de 9.3 meses para crizotinib^{8,9}.

A mutação ou melhor o rearranjo de ROS1 teve seu primeiro TKi aprovado baseado no estudo de fase um, PROFILE 1001 que mostrou que Crizotinib era ativo nesses pacientes com uma sobrevida mediana livre de progressão de 19.3 meses e probabilidade de uma sobrevida em 1 ano de 79%¹⁰. Outras opções de tratamento são entrectinib e lorlatinib. As duas drogas são equivalentes no controle da doença sistêmica, mas o entrectinib parece ter uma atividade em SNC maior, e por isso essa é a opção para vários especialistas no assunto. O estudo observacional do uso de crizotinib mostra uma mediana de sobrevida livre de progressão de 19,3 meses e sobrevida global de 51 meses¹⁰. Na progressão considero lorlatinib uma boa opção.

A mutação de BRAF mais precisamente a V660E tem como a combinação de dabrafenib associado a trametinib a principal opção de tratamento aprovada pelas agências regulatórias. O estudo de fase II BRF113928 mostrou uma taxa de resposta de 61% com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 10.2 meses¹¹.

A mutação de MET tem na presença do *MET exon 14-skipping mutation*, a principal mutação, e sua presença indica uma sensibilidade a um TKi. O capmatinib foi aprovado para essa indicação, e sugere-se o seu uso antes mesmo da quimioterapia ou mesmo da imunoterapia. O tepotinib também foi aprovado para essa situação, e é outra boa opção de tratamento. No estudo GEOMETRY a taxa de resposta foi de 68% e a sobrevida livre de progressão foi de 12.4 meses¹². A amplificação de MET, em geral mais do que 5 cópias pode uma indicação para uso de um inibidor de MET,

entretanto não há aprovação pelo FDA (agência reguladora americana) para essa indicação. A determinação do número de cópias amplificadas ainda é matéria de estudo e a ser definida.

O rearranjo de RET presente em 1 a 2% dos adenocarcinomas tem nos inibidores de RET como o seliperatinib e pralsetinib as principais drogas aprovadas pelas agências regulatórias. O estudo LIBRETTO mostra uma taxa de resposta de 85% sendo que a duração da resposta alcançou 6 meses pelo menos¹³.

As fusões de NTRAK é uma das primeiras indicações agnósticas de tratamento, estando presente em menos de 1% dos casos. O inibidor de fusão de TRK aprovado é o larotrectinib e o entrectinib. Os estudos mostram uma taxa de resposta de 79%¹⁴.

As mutações de KRAS são as mais frequentes no adenocarcinoma de pulmão estando presente entre 20 e 25%, mas só recentemente tivemos uma droga aprovada para o subtipo KRAS G12C, presente em 50% das mutações de KRAS. O sotorasib foi o primeiro e único agente aprovado após falha a uma primeira linha de tratamento baseada em platina¹⁵. Sotorasib foi avaliado em um estudo de fase I com uma taxa de resposta de 32% e uma mediana de sobrevida livre de progressão de 6.3 meses.

A mutação e amplificação de HER2 pode acontecer em 1 a 3 % dos casos e usualmente envolvem uma inserção no exon 20. Até o momento não há terapia aprovada para essa situação, mas o estudo DESTINY avaliou um anticorpo conjugado, deruxtecan que mostrou resultados promissores e que deve se tornar o padrão¹⁶.

TESTE MOLECULAR <<<

A avaliação padrão recomendada é o perfil molecular no tecido tumoral, e de uma maneira bem simplista ela pode ser feita de duas maneiras: uma ampla e um painel que testa várias mutações ao mesmo tempo o chamado NGS, ou uma segunda maneira que testa individualmente algumas poucas mutações que pode ser por PCR, imuno-histoquímica e FISH, como por exemplo EGFR, ALK, ROS1 e PDL1. Atualmente é fundamental ter o perfil molecular realizado, uma vez que há diversas drogas aprovadas com eficácia definida, e sem o perfil molecular não nos permite tratar o paciente da melhor maneira. A biópsia líquida baseada em coleta de sangue e células circulantes tumorais, vem ganhando corpo uma vez sendo menos invasiva, principalmente nos casos em que não temos tecido tumoral disponível, e também pode ser uma boa opção não avaliação de mecanismo de resistência ao primeiro tratamento iniciado, como no caso da mutação de EGFR por exemplo.

CONCLUSÃO <<<

Os agentes alvo molecular tem um importante papel no tratamento do cpnpc não escamoso avançado. Devido a enorme vantagem da terapia personalizada, a análise molecular é mandatória, uma vez que vai fornecer informações para deliberar o melhor tratamento para o paciente, com aumento de sobrevida e sobrevida livre de progressão.

>>> REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf> Accessed July 20, 2017.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947– 957.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239– 246.

4. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327– 3334.
5. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 113– 125.
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167– 2177.
7. Peters S, Camidge DR, Shaw AT et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829– 838.
8. Camidge R, Kim HR, Ahn MJ et al. PL02.03. Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK+ NSCLC: First report of a phase 3 trial (ALTA-1L). Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 19th World Conference on Lung Cancer, September 23–26, 2018; Toronto, Canada.
9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247– 255.
10. Shaw A, Riley GJ, Bang Y et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl): 1206PDa.
11. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, open-label, phase II trial (BRF113928). *Ann Oncol* 2014; 25S: ESMO #LBA38_PR.
12. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:944.
13. Drlon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:813.
14. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378:731.
15. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; 383:1207.
16. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:241.