

UM NOVO ALVO PARA O CÂNCER DE PULMÃO

por Dr. Ariel Kann, médico oncologista do Centro de Combate ao Câncer

O congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) realizado no mês de junho de 2010, em Chicago, apresentou em sua sessão plenária um estudo sobre uma nova droga para câncer de pulmão não-pequenas células.

O câncer de pulmão é, entre todas as neoplasias, a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Quando diagnosticado na fase avançada (a maioria dos casos, infelizmente), apresenta sobrevida mediana de 10 a 12 meses. Apesar de recentes descobertas sobre a biologia desta doença, na prática, poucas drogas conseguiram aumentar de forma significativa estes números.

Sabe-se hoje que o benefício das novas terapias com drogas-alvo pode não ser de importante magnitude estatística. Isto ocorre porque nem todos os pacientes que apresentam tumores possuem o "alvo" a qual estas terapias estão direcionadas, ou nem sempre o "alvo" é a via de sinalização responsável pela perpetuação da célula tumoral. Ou seja, há uma heterogeneidade imensa dentro de uma mesma neoplasia, mostrando que nem todos os tumores são iguais. Até recentemente, os fatores que prediziam resposta à determinada terapia eram julgados pelo fenótipo. Sabia-se, por exemplo, que a droga Erlotinib (Tarceva®) ou Gefitinib (Iressa®) – drogas anti-EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico) - apresentavam resultados surpreendentes no subgrupo de mulheres, asiáticas, não tabagistas e portadoras de adenocarcinomas. Em 2008, foram elucidadas que determinadas mutações do EGFR são preditivas de resposta ao tratamento com anti-EGFR, tornando estas drogas superiores até mesmo à quimioterapia para determinados pacientes. Concluiu-se que estas mutações ocorrem, estatisticamente, de forma



mais frequente em mulheres não tabagistas portadoras de adenocarcinoma. Logo, é o genótipo (a expressão gênica tumoral), e não o fenótipo que justifica a resistência do tumor ao uso de drogas-alvo. A droga apresentada no ASCO 2010, por exemplo, segue esta nova linha de pesquisa, sendo destinada a apenas 4% da população com neoplasia de pulmão avançado. A apresentação dos resultados dos estudos surpreendeu por se tratar de um estudo fase II, em que se buscava provar atividade da droga, e não compará-la a um tratamento padrão.

A droga (batizada de Crizotinib, Pfizer®) é um inibidor oral do ALK e do c-Met. O ALK é um gene do braço curto do cromossomo 2. Quando há inversão dentro do cromossomo, ocorre fusão com EML-4, o que determina um oncogene, pois ativa uma cascata de tirosina-quinases que culmina com a proliferação e sobrevivência da célula tumoral. Ainda não está totalmente elucidada a via do ALK. Sabe-se que estas mutações são mais frequentes em homens jovens, portadores de adenocarcinoma de pulmão. Os pacientes com mutação do

ALK, tradicionalmente apresentam resposta pobre à quimioterapia convencional. A mutação do ALK pode ser determinada pelo exame de FISH.

O estudo em questão recrutou 82 pacientes ALK positivos, com uma idade mediana de 51 anos, 83% destes com ECOG 0 ou 1, e 17% com ECOG 2 ou 3. Caucasianos representavam 56% dos pacientes e asiáticos 35%. A maioria (76%) dos pacientes eram não-tabagistas ou ex-tabagistas. A histologia, em 96% dos casos, era adenocarcinoma. Cerca de 40% dos pacientes já haviam recebido mais de três linhas de tratamento oncológico prévio. O tratamento consistiu na medicação Crizotinib via oral, 250 mg, duas vezes ao dia, continuamente.

A taxa de resposta parcial foi de 57%, independente da performance status e do número de linhas de tratamento prévio. Após seis meses do início do estudo, 87% dos pacientes seguiam utilizando esta medicação devido ao benefício clínico. Alguns pacientes atingiram extraordinária melhora clínica e permanecem até hoje respondendo à medicação.

A toxicidade do tratamento foi muito baixa com efeitos adversos grau 3 ou 4 ocorrendo em raros casos. Um efeito adverso inesperado ocorreu em 42% dos pacientes: dificuldade de acomodação visual

(luz / escuridão).

Atualmente esta droga está em estudos de fase 3, no contexto de segunda linha e em combinação com agentes citotóxicos. Deve ser questionada a necessidade de estudos de fase 3 para um subgrupo de pacientes que não apresenta historicamente resposta à quimioterapia e que atinge controle de uma doença agressiva em cerca de 90% dos casos com uma droga oral de baixa toxicidade.

De qualquer forma, a escolha de um estudo de fase 2 aplicável para 4% dos casos de câncer de pulmão para sessão plenária do mais importante congresso de oncologia mundial prova que a individualização do tratamento é a forte tendência no combate ao câncer e de onde os novos sucessos irão surgir.

Os novos estudos devem ser assim: seletivos, com um alvo de atuação previamente identificado, pois se esta mesma droga fosse testada em um cenário onde fossem incluídos todos os pacientes com câncer de pulmão avançados (independente de serem ALK positivos), certamente esta droga seria considerada ineficaz e fracassada.

Referência: Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Y Bang et als. J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr 3)

Opinião

Por Dr. Cid Buarque de Gusmão, médico oncologista e fundador do Centro de Combate ao Câncer

A guerra contra o câncer se tornou mais ampla e complexa nos últimos anos. O câncer é uma doença pleomórfica, complexa e altamente adaptável. Apesar de enormes progressos terem sido feitos na redução da mortalidade, o número de pessoas afetadas pela doença irá crescer devido ao envelhecimento da população.

Além do desafio demográfico, o progresso na luta contra o câncer é dificultado pela impressionante complexidade biológica de suas diversas formas. Não apenas existem mais de 100 tipos e subtipos histológicos da doença, muitos dos tipos de câncer possuem diferentes variações moleculares com diferentes prognósticos, apresentações clínicas e suscetibilidade de resposta ao tratamento.

Até pouco tempo atrás, a medicina tinha poucas armas contra esta realidade. O entendimento dos processos moleculares que levam ao câncer era pequeno, mas nos últimos anos o progresso nesta área tem sido impressionante. Hoje já entendemos os passos moleculares que levam uma celular normal a se transformar numa célula maligna, como ela se perpetua, multiplica e invade outros tecidos. A descoberta destes sítios de alteração molecular proporcionou o desenvolvimento de uma nova área de pesquisa no tratamento do câncer. Hoje o tratamento está mais sofisticado, mais específico, mais individualizado. Assim como os indivíduos portadores da doença não são iguais, o câncer também não é igual nestes indivíduos. Caminhamos para uma era na qual os tratamentos serão individualizados, direcionados para aquele paciente específico e para as alterações moleculares específicas daquele paciente. Uma nova jornada na guerra contra o câncer se iniciou.