

Biomarcadores preditivos no cancro do pulmão



Um biomarcador preditivo é uma característica microscópica das células cancerígenas que pode ser usada para ajudar os médicos oncológicos a escolher os tratamentos mais eficazes para alguns tipos de cancro.

Embora possa não pensar nisso, usamos algo semelhante nas nossas vidas diárias. Usamos semelhanças e diferenças visíveis (marcadores) na nossa composição biológica para fazer algumas escolhas. Por exemplo, uma pessoa com pele clara e cabelo ruivo estará mais em risco de queimaduras solares do que alguém com pele escura quando exposto ao sol pelo mesmo período. Pele clara pode ser chamada de marcador preditivo para o risco de queimaduras solares, e algo que podemos ver. Usando essas informações (pele clara observável), as pessoas podem evitar queimaduras solares.

As pessoas têm muitas diferenças como esta. As células de cancro do pulmão também têm diferenças. Algumas dessas diferenças podem ser vistas ao microscópio. Durante décadas, essas diferenças observáveis foram tudo o que tivemos para separar um tipo de tumor (ou tipo de cancro do pulmão) de outro. Embora nos tenham ajudado a melhorar os tratamentos, a abordagem não foi muito precisa e não permitiu que os tratamentos fossem personalizados – ou seja, nosso objetivo de combinar cada paciente com o melhor tratamento possível. A boa notícia é que agora podemos fazer isso melhor porque podemos detetar diferenças ainda menores.

O nosso conhecimento se expandiu muito, particularmente nos últimos 15 anos, de quatro maneiras importantes:

- Em primeiro lugar, sob um microscópio comum, as células tumorais podem parecer as mesmas. No entanto, conseguimos detetar moléculas ainda menores em algumas células tumorais que agora sabemos que podem fazer com que essas células cresçam e se multipliquem.

Estas moléculas são proteínas. Proteínas que desempenham um papel importante no corpo, fazendo a maior parte do trabalho nas células, e são necessárias para a estrutura, função e regulação dos tecidos e órgãos do corpo.

- O próximo grande avanço foi a compreensão de que essas proteínas que conduzem o cancro estavam presentes apenas em células que também mostraram mudanças no seu ADN, os blocos de construção de todas as nossas células. O ADN une-se em sequências ou códigos únicos e repetíveis, que dizem ao corpo como produzir todas as suas proteínas. É um pouco como um livro de receitas. Precisamos desses códigos para que nossos corpos façam ou substituam tecidos e máquinas desgastados dentro das nossas células.

Se um código de ADN for alterado, cujas razões permanecem incertas, os blocos de construção podem ligar-se numa ordem diferente e as células podem começar a criar proteínas anormais. Copiar os códigos de ADN para construir e replicar células dia após dia, ano após ano é um processo complexo e às vezes ocorre um erro, particularmente após tais exposições ou outros gatilhos.

- Testes, chamados biomarcadores, foram desenvolvidos para identificar algumas dessas mudanças importantes no ADN de células cancerígenas e agora podem ser usados rotineiramente em cuidados clínicos.

- O passo final e importante foi uma série de novos tratamentos medicamentosos que se concentram nas proteínas anormais criadas por essas alterações no ADN. Assim que soubermos o código, o melhor tratamento pode ser oferecido.

- As alterações no ADN das células tumorais são denominadas mutações. Essas mutações são biomarcadores porque nos ajudam a distinguir um tipo de célula tumoral de cancro do pulmão de outro.

- É importante ressaltar que são biomarcadores preditivos porque informam a sua equipa de cancro sobre como o tumor provavelmente se comportará e qual pode ser o seu melhor tratamento.

- O código de ADN dos tumores é muito menos estável do que nos tecidos normais do corpo. Durante o curso do tratamento, outras alterações no ADN tumoral podem às vezes acontecer.

- É importante ressaltar que são biomarcadores preditivos porque informam a sua equipa de cancro sobre como o tumor provavelmente se comportará e qual pode ser o seu melhor tratamento.

- O código de ADN dos tumores é muito menos estável do que nos tecidos normais do corpo. Durante o decurso do tratamento, podem por vezes ocorrer alterações adicionais no ADN tumoral. Isto pode significar que a sua equipa oncológica pode considerar a obtenção de outra amostra de tecido tumoral (biópsia) para voltar a testar o ADN para se certificar de que ainda está a receber o melhor tratamento ou se outro tratamento seria agora melhor.

Existem vários tipos diferentes de cancro do pulmão. Os dois principais tipos são cancro do pulmão de não-pequenas células (NSCLC) e cancro do pulmão de células pequenas (SCLC). O tipo mais comum é o CPCNP.

Cancro do Pulmão de não-pequenas células

O NSCLC pode ser dividido em 3 tipos:

- O **adenocarcinoma** é um pouco mais comum em mulheres e também é o tipo mais comum de cancro do pulmão entre pessoas com menos de 45 anos e é visto em aproximadamente 50% de todos os casos de NSCLC. É mais frequentemente visto nas partes externas do pulmão e se desenvolve a partir de um tipo particular de célula que produz muco e pode levar a uma tosse crónica.

- **Carcinoma de grandes células** este tipo de cancro do pulmão tende a crescer muito rapidamente e muitas vezes surge nas passagens aéreas maiores. Tende a espalhar-se para fora do pulmão num estágio anterior.

- O **carcinoma de células escamosas** é o tipo mais comum de cancro do pulmão primário no Reino Unido e muitas vezes forma-se nas vias aéreas maiores e mais centrais.

Biomarcadores	Frequência estimada em Adenocarcinoma NSCLC
Sensibilização ao EGFR	15%
EGFR outros	2%
KRAS	25%
ALK	7%
HER2	2%
BRAF V600E	2%
BRAF outros	1%
ROS1	2%
RET	2%
NTRK1	0-5%
MET	3%
MAP2K1	0-5%
PIK3CA	1%
ARN	0-5%
>1 mutação	3%
Desconhecido	31%

Reference from Hirsch F, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. Vol 388. September 3, 2016

Novos biomarcadores de NSCLC continuam a surgir, mas os biomarcadores mais comuns neste momento são:

EGFR

O gene EGFR produz uma proteína encontrada na superfície das células que as ajuda a crescer e a dividir-se. Algumas células NSCLC têm muito desta proteína que as faz crescer mais rápido do que o habitual. Esta forma de mutação é mais comum em pessoas de origem asiática, mulheres e que nunca fumaram.

Fusões de ALK

Essa mutação ocorre quando dois genes (como, por exemplo, EML4 e ALK) se fundem e a atividade do oncogene ALK é aumentada. É encontrada principalmente em pessoas mais jovens (geralmente com menos de 55 anos) e nunca em fumadores.

MET

Existem vários tipos diferentes de gene MET, que ocorrem em pessoas que são atuais ou antigos fumadores, ao invés de não fumadores.

RET

As fusões RET ocorrem unindo partes de dois genes diferentes para formar um gene de fusão. Os genes de fusão e a proteína de fusão que deles advêm podem levar ao desenvolvimento de alguns tipos de cancro. Esta mutação genética é passada de pai para filho. Parentes próximos daqueles com este gene podem ser testados para ver se o têm.

ROS1

As fusões ROS1, como as fusões ALK, são formadas quando o gene ROS1 e um segundo gene separam-se e unem-se.

KRAS

A mutação do gene KRAS é mais frequentemente encontrada em pessoas que fumam.

NTRK

As fusões de NTRK são formadas quando uma parte do gene NTRK e uma parte de outro gene se fundem ou se unem e causam crescimento celular e de cancro. Não há nenhum tipo de paciente com maior probabilidade de ter uma fusão do gene NTRK.

BRAF

Esta mutação fornece instruções para a produção de uma proteína que ajuda os sinais químicos a entrar nas células. Num tumor cancerígeno, este sinal pode fazer com que as células se dividam e o cancro cresça. É mais comum em mulheres do que em homens e tende a afetar atuais ou ex-fumadores.

PD-L1

Um dos trabalhos do sistema imunológico do corpo é destruir células danificadas como, por exemplo, células cancerígenas. No entanto, as células cancerígenas às vezes podem encontrar maneiras de enganar o sistema imunológico em pensar que são células normais e não devem ser atacadas. Isso permite que cresçam e se espalhem. Uma maneira de isso acontecer é através de proteínas chamadas proteínas de checkpoint.

A PD-L1 é encontrada na superfície normal do tecido e em células saudáveis e alguns câncros disfarçam-se criando a sua própria PD-L1. Essas células não são então manchadas pelos pontos de verificação, o que significa que o sistema imunológico não as destrói. Sem serem detetadas, as células cancerígenas podem continuar a crescer sem serem desaceleradas ou interrompidas.

Imunoterapia, por vezes também chamada imuno-oncologia (IO), é um tipo de tratamento para NSCLC que reativa o sistema imunológico, ajudando-o a reconhecer e atacar as células cancerígenas anormais.

Expressão PD-L1	Frequência estimada em Adenocarcinoma NSCLC
	33% : >50% classificação de proporção de tumor (TPS)
	30% : 1-49% TPS
	37% : <1% TPS

Referência de *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe*. Autor Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

Cancro do pulmão de pequenas células

Esse tipo de cancro do pulmão é composto por pequenas células redondas que formam nódulos carnudos e geralmente começam nas vias aéreas maiores. A célula reproduz-se e cresce muito rapidamente e pode espalhar-se para nódulos linfáticos e/ou outros órgãos do corpo.

Ainda não há biomarcadores para orientar o planeamento da terapia no CPPC, no entanto, isso pode mudar à medida que mais investigações nessa área progridem.

Porque é que é útil descobrir qual biomarcador do cancro do pulmão tem?

Mais terapias medicamentosas estão a ser constantemente desenvolvidas e podemos esperar novos ensaios clínicos e opções de tratamento para pacientes com cancro do pulmão no futuro. Cada medicamento só será eficaz contra a mutação genética para a qual foi desenvolvido. O seu profissional de saúde irá aconselhá-lo sobre qual o melhor tratamento para si.

Os testes para detetar biomarcadores variam muito, e as diretrizes para testes variam de um país para outro e talvez até de um hospital para outro.

Em alguns países, é rotina para os pacientes que têm NSCLC testarem os seus tumores quanto a mutações de genes para que os médicos saibam se um medicamento específico ou mesmo um ensaio clínico para novos medicamentos pode funcionar para eles. Recomendamos vivamente que peça ao seu profissional de saúde para testar qualquer uma das mutações conhecidas para ver se é elegível para um medicamento de terapia direcionada ou para um ensaio clínico.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Biomarcadores preditivos no cancro do pulmão.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Este folheto informativo foi elaborado pelo secretariado da Global Lung Cancer Coalition (GLCC) e revisto por especialistas em cancro do pulmão. Para obter mais informações sobre os serviços de suporte e informações disponíveis no seu país, visite : www.lungcancercoalition.org Versão 1.0 – Março de 2022.