



COMENTÁRIO

Personalizando a medicina – estratégias para implementar a avaliação do rearranjo do ‘*anaplastic lymphoma kinase*’ no carcinoma do pulmão de não pequenas células em Portugal

Personalizing medicine - strategies for implementing the evaluation of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in non-small-cell lung cancer in Portugal

A. Araújo^{a,*}, A. Coelho^b, R.A. de Mello^a, I. Azevedo^a, M. Soares^a,
H. Queiroga^c, E. Teixeira^d, B. Parente^e e F. Barata^f

^a Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Centro do Porto, Porto, Portugal

^b Unidade de Oncologia Molecular, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Centro do Porto, Porto, Portugal

^c Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João, Porto, Portugal

^d Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^e Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^f Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

Em 2008, foram registados em Portugal cerca de 3.300 novos casos de cancro do pulmão e quase o mesmo número de mortes devidas a esta patologia¹.

Nas últimas 2 décadas, a melhoria na sobrevivência do carcinoma do pulmão não-pequenas células (CPNPC) foi modesta. Desde 1990, houve várias mudanças no tratamento do CPNPC avançado, incluindo a introdução de novos agentes e regimes de quimioterapia (QT)², aumento da utilização de QT de salvação^{3,4}, e o desenvolvimento de terapias dirigidas a alvos moleculares, especialmente com os inibidores da tirosina cinase (TKI) do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)⁵. A adaptação do tratamento a cada doente com CPNPC emergiu como um objetivo, particularmente no que se refere ao benefício clínico versus toxicidade.

No entanto, ainda estamos longe desvendar o puzzle das alterações genéticas que conduzem ao desenvolvimento do CPNPC. A caracterização molecular do cancro do

pulmão, que conduziu à identificação de diversas alterações moleculares, como mutações no *EGFR* ou translocações no *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*), e a subgrupos de cancro do pulmão com diferente história natural e diferente resposta ao tratamento, em conjunto com o alargamento do leque das opções de tratamento, levantam várias questões. Como selecionar a população certa de doentes para a melhor opção terapêutica? Qual o valor que a sociedade está disposta a despendar para a implementação de métodos de caracterização molecular do cancro do pulmão? Como se pode melhorar o custo-efetividade desses métodos? Está a sociedade disposta a suportar o encargo destes novos métodos de diagnóstico molecular e das novas drogas terapêuticas, mesmo que sejam, de alguma forma, custo-efetivas? E, atualmente, será a evidência suficiente para ultrapassar o desafio da contenção de custos?

Pesquisar as mutações no *EGFR* em doentes com CPNPC avançado ou metastático pode ajudar o médico a determinar quais os que terão maior probabilidade de responder aos inibidores da tirosina cinase do *EGFR*, adequando a terapia na altura do diagnóstico.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: amfaraujo@netcabo.pt (A. Araújo).

Em Portugal, apresentamos uma análise retrospectiva do resultado da genotipagem do *EGFR* nos 3 maiores centros do norte do país (Centro Hospitalar de V. N. Gaia, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Hospital de S. João), desde Julho de 2006 até Janeiro de 2011 [dados não publicados]. Estudámos 621 doentes, com uma média de idades de 65 anos (20-89 anos), 30% dos quais eram mulheres, 64% apresentavam histologia de adenocarcinoma e 21% tinham carcinoma epidermoide. Descobrimos a presença de mutações no *EGFR* em 14,3% do total de doentes com CPNPC (17,5% com adenocarcinoma e 9,5% com carcinoma epidermoide), sendo que, destes, 6,3% se localizam no exão 19 (43,8% dos doentes mutados, dm), 5,3% no exão 21 (37,1% dos dm), 1,7% no exão 20 (12,4% dos dm) e 1,0% no exão 18 (6,7% dos dm).

Este trabalho teve início em 2 dos maiores centros há 5 anos, com a seleção de alguns doentes com base nas suas características clínicas. Após a clarificação da importância do papel dos inibidores da TK do *EGFR* no tratamento de primeira linha do CPNPC avançado ou metastático, estes centros e, posteriormente, o terceiro, começaram a pesquisar as mutações a todos os novos doentes possíveis. Entretanto, iniciou-se uma discussão em fóruns científicos nacionais, envolvendo líderes de opinião e alguns grupos cooperativos, como o Grupo de Estudos de Cancro do Pulmão Português sobre a necessidade de realizar a análise das mutações do *EGFR*. Estes debates foram fundamentais para trazer a lume questões importantes, como: qual a quantidade de amostra (tecido) de cancro que é necessária, como otimizar o circuito desde a colheita da amostra até à realização da análise, quanto tempo se deve (pode) esperar pelo resultado, e que informação os patologistas e geneticistas devem dar aos médicos que tratam os doentes.

O rearranjo do *ALK* (*ALK+*) foi identificado nos doentes com CPNPC como sendo uma inversão no braço curto do cromossoma 2 (2p) com ou sem deleção intersticial, *inv(2)(p21p23)*, resultando num produto de fusão denominado *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK*⁶. Este oncogene de fusão representa um dos novos alvos moleculares no CPNPC, desempenhando um papel-chave na carcinogénese pulmonar num subgrupo de doentes^{6,7}, que pode ser bloqueado de forma eficaz por pequenas moléculas inibidoras que têm como alvo o *ALK*.

Este rearranjo (*EML4-ALK*) é, no entanto, pouco frequente, ocorrendo em 2 a 7% de todos os CPNPC^{8,9}. É mais prevalente em doentes não fumadores ou fumadores «leves» e em doentes com adenocarcinoma^{7,10,11}. Nestes subgrupos populacionais, a prevalência das mutações do *EML4-ALK* pode rondar os 20-30%¹². No entanto, o género, a idade e os hábitos tabágicos não são variáveis sólidas relacionadas com os rearranjos do *ALK* no CPNPC¹³.

Não está ainda definido um método padrão para a deteção das mutações *EML4-ALK*, podendo ser utilizadas várias técnicas moleculares. A hibridação fluorescente *in situ* (FISH) é a metodologia utilizada atualmente pela maioria de nós e para o recrutamento para ensaios clínicos, embora seja uma técnica dispendiosa e não disponível para a rotina. A padronização de todas as variáveis pré-analíticas, incluindo o manuseamento do tecido, a sua fixação e processamento e a escolha dos anticorpos anti-*ALK* são essenciais quando se realiza FISH¹⁴.

O Crizotinib (PF-02341066, Pfizer) é um inibidor oral, seletivo e competitivo do ATP das TK do *ALK* e do *MET*, inibindo a fosforilação da tirosina do *ALK* ativado em concentrações nanomolares^{15,16}. O primeiro ensaio de fase I publicado avaliou 82 doentes com rearranjos do *ALK* com CPNPC avançado submetidos a várias terapias prévias⁸. Com uma duração de tratamento de 6,4 meses, a taxa de resposta global correspondeu a uns impressionantes 57%, com uma taxa de doença estável de 33%. A probabilidade estimada de sobrevivência livre de progressão aos 6 meses foi de 72%, sem se ter atingido a mediana de sobrevivência. A utilização deste fármaco resultou em efeitos laterais gastrointestinais de grau 1 ou 2 (ligeiros).

Numa população não selecionada de doentes com CPNPC, apenas cerca de 4% tem rearranjos do *ALK*, e esta pequena proporção de doentes *ALK+* constitui uma limitação ao acesso à droga relacionada – Crizotinib. A melhor forma de identificar este grupo de doentes e qual o método mais adequado para deteção do *ALK+* constitui atualmente material de grande discussão e investigação.

É possível definir 3 grupos de tumores que não apresentam rearranjos do *ALK* e que podem ser excluídos da pesquisa dos rearranjos do *ALK*: tumores com mutações ativantes do *EGFR*, doentes que mostraram resposta objetiva a tratamento prévio com inibidores da TK do *EGFR* e, eventualmente, tumores sem expressão de TTF-1¹⁷. No entanto, esta estratégia só permite selecionar os doentes após ser conhecido o resultado do teste da mutação do *EGFR* ou ser avaliada a resposta aos inibidores da TK do *EGFR*, perdendo-se, deste modo, 5 a 6 dias úteis, na primeira hipótese, ou de um a 3 meses, na segunda. No que concerne à expressão do TTF-1, este marcador é negativo numa minoria de casos, pelo que a sua relevância para a seleção de doentes *ALK+* é marginal.

Em Portugal, o primeiro passo consistirá no envolvimento de alguns dos principais centros, numa população selecionada (CPNPC estadios IV, adenocarcinoma, não-fumadores ou fumadores «leves»), tendo como objetivos a avaliação e otimização dos circuitos necessários, desde a colheita da amostra até à implementação do teste e como obterão os clínicos o resultado. Paralelamente, serão necessários alguns encontros nacionais para discutir a importância do *ALK*, o teste da sua mutação e o valor do Crizotinib nos doentes *ALK+*. Após estes passos iniciais, provavelmente 2 ou 3 destes centros principais decidirão realizar a pesquisa da translocação do *ALK*, para se conhecer a incidência desta mutação na população portuguesa com CPNPC. Estas fases permitirão também a requisição do Crizotinib para doentes *ALK+* e adquirir experiência com este fármaco.

Num futuro próximo, todos os clínicos que tratam CPNPC necessitarão de caracterizar o tumor histologicamente e, especificamente, ao nível de alguns alvos moleculares. Estas características influenciarão a escolha dos fármacos a utilizar em cada caso, nomeadamente ao nível dos efeitos adversos relacionados com estes e, obviamente, a sobrevivência. Isto é personalizar a medicina.

Bibliografia

1. GLOBOCAN 2008 (IARC). <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=620> (11 July 2011, date last accessed).

2. Bunn PJ, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res*. 1998;4:1087–100.
3. Fossella F, De Vore R, Kerr R, Crawford J, Natale R, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354–62.
4. Shepherd F, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095–103.
5. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3235–42.
6. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561–6.
7. Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:19893–7.
8. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693–703.
9. Kris MG, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Aronson SL, et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl; abstr CRA7506).
10. Perner S, Wagner PL, Demichelis F, Mehra R, Lafargue CJ, Moss BJ, et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia*. 2008;10:298–302.
11. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115:1723–33.
12. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247–53.
13. Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of anaplastic lymphoma kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung cancer Correlation with fluorescence in situ hybridization. *J Thorac Oncol*. 2011;6:466–72.
14. Hicks DG, Tubbs RR. Assessment of the HER2 status in breast cancer by fluorescence in situ hybridization: a technical review with interpretative guidelines. *Hum Pathol*. 2005;36:250–61.
15. McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, Shioda T, Classon M, Maheswaran S, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2008;68:3389–95.
16. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, Li Q, Lee JH, McDonnell SR, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:3314–22.
17. Koh Y, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Jeon YK, Chung DH, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma. Suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol*. 2011;6:905–12.