

Polimorfismos genéticos e carcinoma de pulmão de células não pequenas: os paradigmas do futuro

Genetic polymorphisms and non-small-cell lung cancer: future paradigms

Ramon Andrade Bezerra de Mello¹

RESUMO

O presente artigo faz uma abordagem de questões atuais sobre os polimorfismos genéticos, que têm sido objeto de estudo translacional no contexto do carcinoma de pulmão de células não pequenas. Além disso, discute os novos potenciais biomarcadores de risco e prognóstico.

Descritores: Neoplasias do pulmão; Polimorfismo genético; Marcadores biológicos de tumor; Prognóstico

ABSTRACT

This article addresses some current issues about genetic polymorphisms studied in the non-small-cell lung cancer translational field. Furthermore, it discusses about new potential biomarkers regarding lung cancer risk and prognosis.

Keywords: Lung neoplasms; Polymorphism, genetic; Tumor makers, biological; Prognosis

INTRODUÇÃO

Atualmente, o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) consiste numa neoplasia de importância mundial, devido à sua elevada incidência e mortalidade.⁽¹⁾ Doentes com estágio IV, de acordo com a Classificação de Tumores Malignos (Classificação TNM), do *American Joint Cancer Committee (AJCC)*,⁽²⁾ apresentam uma sobrevivência global (SG) mediana de 10 a 11 meses após os tratamentos.⁽³⁾ Em 2011, o grupo da Universidade do Porto e da Universidade do Minho, em Portugal, publicou revisão⁽³⁾ que enfatizou os vários estudos relacionados ao tratamento da doença avançada utilizando terapêuticas dirigidas às principais vias moleculares responsáveis pela carcinogênese do CPCNP.⁽⁴⁾ O fator de crescimento epidérmico (EGF, do

inglês *epidermal growth factor*) e seu receptor (EGFR) têm sido demonstrados como vias muito importantes na carcinogênese da neoplasia do pulmão. A mutação do EGFR nos éxons 19 e 21 foi recentemente descrita como preditora de boa resposta ao uso de terapêuticas inibidoras da tirosina quinase em primeira, segunda ou terceira linha de tratamento sistêmico para CPCNP avançado, especialmente os adenocarcinomas, não fumantes e asiáticos.⁽⁵⁻⁹⁾ Além disso, o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) também encontra-se intimamente relacionado com a carcinogênese do CPCNP.⁽³⁾ Alguns estudos⁽¹⁰⁻¹²⁾ mostraram que determinados polimorfismos genéticos responsáveis pela regulação da via do VEGF podem estar associados ao risco e ao prognóstico em doentes com CPCNP.⁽¹³⁾ Dessa forma, o objetivo deste artigo foi rever brevemente aspectos importantes relacionados às principais terapêuticas-alvo aprovadas para o tratamento do CPCNP avançado e potenciais biomarcadores.

TERAPÊUTICAS-ALVO

Fator de crescimento endotelial vascular

Em 2009, o estudo AVAiL foi bastante importante para a aprovação, na Europa e nos Estados Unidos, da utilização do bevacizumabe, um anti-corpo monoclonal contra o VEGF, no CPCNP em estágio avançado.⁽¹⁴⁾ No entanto, a análise posterior desses resultados implicou na retirada da utilização do bevacizumabe no CPCNP avançado, pois, segundo a *European Medicines Agency (EMA)*, não se comprovou a relação custo-benefício, no que diz respeito ao aumento da SG (cerca de apenas 2 meses).⁽¹⁵⁾

¹ Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal; Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina, Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

Autor correspondente: Ramon Andrade Bezerra De Mello – Departamento de Ciências Médicas e Medicina, Universidade do Algarve, Campus de Gambelas, Ala nascente, 3º andar, Edifício 7 – CEP: 8009-135 Faro, Portugal – Tel.: +351 289 800 094 – E-mail: ramondemello@gmail.com ou ramello@ualg.pt

Data de submissão: 7/7/2013 – Data de aceite: 13/12/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082014RB2906

Fator de crescimento epidérmico

Em 2010, outros estudos⁽⁴⁾ demonstraram a superioridade do gefitinib, um inibidor da tirosina quinase do EGFR, no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP avançado, apresentando a mutação do EGFR nos éxons 19 e 21. A partir de então, houve grande avanço nos resultados do tratamento desses pacientes. Os fármacos inibidores da tirosina quinase do EGFR mostraram excelentes resultados no que diz respeito ao aumento da SG nos doentes em estágio IV, EGFR mutado e principalmente não fumantes asiáticos⁽⁴⁾.

FUSÃO EML4-ALK

A fusão do EML4-ALK (sigla em inglês para *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 – anaplastic lymphoma kinase*) foi identificada como tendo um importante papel na abordagem clínica de um pequeno subgrupo de pacientes (cerca de 6%) com CPCNP, especialmente adenocarcinomas, não fumantes e jovens.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Nesse contexto, alguns estudos,^(16,17,20-23) embora ainda com poucos pacientes, demonstraram que o crizotinib, uma molécula inibidora da tirosina quinase do ALK, apresentou excelente resposta global (aproximadamente 57%) ao tratamento em pacientes com doença avançada EML4-ALK positivos.^(16,17,20-23) Assim, o papel do EML4-ALK e do crizotinib parece promissor nesse contexto, embora estudos mais alargados, de fase II, são necessários para estabelecer, com pormenores, todos esses aspectos.

BIOMARCADORES E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Há, portanto, uma imensa necessidade de tentar estratificar os pacientes utilizando-se biomarcadores relacionados especificamente ao risco de desenvolver a neoplasia e ao prognóstico em diversos estádios. No entanto, surgem também algumas perguntas práticas: até que ponto é possível obter amostras biológicas para a pesquisa de biomarcadores? Existem instrumentos plausíveis para intervir nessa população estratificada? Será que essas abordagens podem influenciar, de fato, a evolução clínica desses pacientes? Atualmente, foi aprovada, pelas recomendações americanas do *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN), a utilização de tomografia-axial-computadorizada (TAC) torácica de baixa dose para o rastreio do carcinoma de pulmão em indivíduos com mais de 55 anos e carga tabágica acima de 30 Unidades Maço Ano (UMA).⁽²⁴⁾ Em 2012, em Portugal, o nosso grupo conseguiu demonstrar uma associação entre a suscetibilidade do CPCNP e o polimorfismo genético do EGF+61 A/G.⁽²⁵⁾ Considerando que a determinação desse polimorfismo genético consiste

num exame de baixo custo e bastante prático, por ser obtido de amostras de sangue periférico, acreditamos que a utilização desse biomarcador pode, no futuro, ser útil para melhorar o rastreio do carcinoma de pulmão, otimizando a seleção de pacientes elegíveis para TAC de baixa dose e, conseqüentemente, os recursos financeiros disponíveis para esse exame de imagem. Por outro lado, também sabemos que a avaliação de polimorfismos genéticos da linha germinativa são efetuados por meio da extração de DNA por sangue periférico, utilizando tubos de hemograma, contendo EDTA (do inglês *ethylenediaminetetraacetic acid*). Assim, a implementação de determinados polimorfismos genéticos na prática clínica é algo extremamente prático e factível, com o potencial de gerar grande benefício para os pacientes em questão.^(26,27) Tendo em vista esses aspectos, nasce uma forte vertente de estudos, que tentam investigar o papel de polimorfismos genéticos como biomarcadores de prognóstico do CPCNP. Em destaque, estão as vias do ligando VEGF e do receptor do CLPTM1L (do inglês *cleft lip palate transmembrane-like receptor 1*).^(3,28) Por meio de estudos de associação de genoma completo (GWAS, *genome wide association studies*) foram detectadas variantes polimórficas de suscetibilidade ao câncer de pulmão nos cromossomo 5p15.33, 6p21 e 15q25.⁽²⁸⁾ Especificamente, as variantes rs2736100, localizadas no íntron 2 do TERT (*telomerase reverse transcriptase*) e rs401681 do (CLPTM1L C/T), em 5p15.33, estão associadas a adenocarcinomas do pulmão.

Portanto, a partir desse ponto, os polimorfismos genéticos passaram a ser um tema de destaque em estudos translacionais, com o objetivo de criar uma ponte entre a pesquisa básica e a aplicabilidade clínica para o estudo do CPCNP em vários centros europeus e ao nível mundial.

CONCLUSÃO

Em resumo, as abordagens clínica e terapêutica do carcinoma de pulmão tiveram um grande avanço nas últimas décadas, por meio de estudos translacionais que identificaram biomarcadores preditivos já estabelecidos na prática clínica, como a mutação do EGFR e a fusão ALK-EML4, que se encontram associados à escolha de terapêuticas-alvo como o erlotinibe, gefitinibe e, mais recentemente, o crizotinib. No futuro, novos biomarcadores devem surgir, por meio da utilização de determinadas variações polimórficas da linha germinativa, como o EGF+61 A/G, o VEGF – 460 C/T e o CLPTM1L C/T, como biomarcadores de risco e prognóstico do carcinoma de pulmão de células não pequenas, podendo constituir uma ajuda adicional aos oncologistas clínicos

durante a abordagem desses pacientes. No entanto, estudos prospectivos e randomizados são ainda necessários para validar o potencial valor desses achados.

REFERÊNCIAS

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):10-29.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-14. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2007;2(10):985.
- de Mello RA, Costa BM, Reis RM, Hespanhol V. Insights into angiogenesis in non-small cell lung cancer: molecular mechanisms, polymorphic genes, and targeted therapies. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2012;7(1):118-31.
- de Mello RA, Marques DS, Medeiros R, Araújo AM. Epidermal growth factor receptor and K-Ras in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011;2(11):367-76.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123-32.
- Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer*. 2010;126(3):651-5.
- Rosell R, Cuello M, Cecere F, Santarpia M, Reguart N, Felip E, et al. Usefulness of predictive tests for cancer treatment. *Bull Cancer*. 2006;93(8):E101-8.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*. 2004;64(24):8919-23.
- Kosaka T, Yatabe Y, Onozato R, Kuwano H, Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2009;4(1):22-9.
- Naik NA, Bhat IA, Afroze D, Rasool R, Mir H, Andrabi SI, et al. Vascular endothelial growth factor A gene (VEGFA) polymorphisms and expression of VEGFA gene in lung cancer patients of Kashmir Valley (India). *Tumour Biol*. 2012;33(3):833-9.
- Heist RS, Zhai R, Liu G, Zhou W, Lin X, Su L, et al. VEGF polymorphisms and survival in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):856-62.
- de Mello RA, Ferreira M, Soares-Pires F, Costa S, Cunha J, Oliveira P, et al. The impact of polymorphic variations in the 5p15, 6p12, 6p21 and 15q25 Loci on the risk and prognosis of portuguese patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(9):e72373.
- de Mello RA, Luis M, Araújo A, Reis RM, Hespanhol V. The role of genetic polymorphisms in the angiogenesis pathway and non-small cell lung cancer tumor behavior: implications in risk assessment and clinical outcome. In: Mehta JL, Dhalla NS, editors. *Biochemical Basis and Therapeutic Implications of Angiogenesis*. New York: Springer; 2013. cap. 20, p. 381-403.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227-34.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leigh N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C; B017704 Study Group. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-9.
- 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(7153):561-6.
- Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takahashi J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H; ALK Lung Cancer Study Group. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1734-9. Comments in: *Rev Cancer*. 2010; 10(12):817; *N Engl J Med*. 2011;364(8):777-8; *N Engl J Med*. 2010; 363(18):1760-2.
- Araújo A, Coelho A, de Mello RA, Azevedo I, Soares M, Queiroga H, et al. Personalizing medicine: strategies for implementing the evaluation of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in non-small-cell lung cancer in Portugal. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(5):244-6.
- De Mello RA, Araújo A. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement and non-small cell lung cancer management: a step forward in personalized therapy. *Clinics*. 2013;68(5):726.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1011-9.
- 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(18):1693-703.
- 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(26):4247-53.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1004-12.
- National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gierada DS, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Sicks JD, Jain A, Baum S. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1980-91.
- de Mello RA, Ferreira M, Costa S, Costa BM, Pires FS, Neves I, et al. Association between EGF +61 genetic polymorphisms and non-small cell lung cancer increased risk in a Portuguese population: a case-control study. *Tumour Biol*. 2012;33(5):1341-8.
- Hu-Lieskovan S, Vallbohmer D, Zhang W, Yang D, Pohl A, Labonte MJ, et al. EGF61 polymorphism predicts complete pathologic response to cetuximab-based chemoradiation independent of KRAS status in locally advanced rectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2011;17(15):5161-9.
- De Mello RA. Back to EGF +61 genetic polymorphisms and lung cancer risk: looking to the future! *Sao Paulo Med J*. 2012;130(6):415-6.
- Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, et al. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):679-91.