# MEU CÂNCER NÃO É IGUAL AO SEU

COMPREENDENDO A MEDICINA PERSONALIZADA

instituto Oncoguia

# MEU CÂNCER NÃO É IGUAL AO SEU

## COMPREENDENDO A MEDICINA PERSONALIZADA

O cenário oncológico no mundo passa por constantes mudanças e atualizações, novas descobertas surgem a todo momento. Hoje, sim, podemos dizer que muita coisa mudou e mais, que estamos já vivendo uma fase onde cada vez mais pessoas estão sendo curadas do câncer e/ou estão vivendo mais e melhor, mesmo com a doença.

Sabemos que as singularidades de uma pessoa com câncer e também os detalhes da sua doença vão ser determinantes na definição dos tratamentos. Não existe um único tratamento que seja adequado para todos.

### Vamos juntos compreender o que chamamos de medicina personalizada?

Medicina personalizada é um termo usado atualmente para designar a utilização de medicações específicas que podem beneficiar um paciente, mas não necessariamente outro. No entanto, medicina personalizada

é muito mais que a simples seleção de uma medicação específica: as necessidades de um paciente são individuais em função de diversas características como idade, funcionalidade, uso de outras medicações, doenças concomitantes, estrutura na qual o paciente é tratado, aspectos psicológicos e assim por diante. Cada um destes fatores determina uma adaptação necessária se de fato quisermos prover uma medicina personalizada ou individualizada.

Em se tratando de câncer, embora todos estes fatores acima relacionados também sejam importantes, o conhecimento recente sobre aspectos genéticos (também denominados de moleculares) abriu um imenso campo para o desenvolvimento de terapias-alvo específicas para determinadas alterações moleculares, proporcionando maior taxa de cura em alguns casos, prolongamento do controle da doença em outros, aumento do tempo de vida, menor toxicidade dos tratamentos e, em última instância, um melhor tratamento oncológico. Além desta clara vantagem do conhecimento de aspectos moleculares no tratamento, o conhecimento de características genéticas do indivíduo também permite conhecer o risco que uma pessoa apresenta para o desenvolvimento de

determinados tipos de câncer, permitindo estabelecer, em certa medida, estratégias de prevenção que ajudarão a evitar que este tumor de fato se desenvolva.

O foco deste folheto é explicar os conceitos de aspectos genéticos relacionados ao câncer e suas implicações na prevenção e no tratamento do câncer.

## Falando em câncer... Como ele surge?

Todo câncer tem origem em uma alteração genética. Cânceres são um conjunto de doenças caracterizadas pela presença de alteração molecular nas células que, como consequência, passam a se dividir e adquirem a capacidade de invadir outros tecidos. Ao longo da evolução do câncer, podem ocorrer novas mutações genéticas que proporcionam novas características de agressividade, capacidade de resistência aos tratamentos e, em última instância, podem levar o paciente à morte.

Existem dois tipos de alterações genéticas: germinativas (hereditárias) e somáticas (que se desenvolvem no tecido tumoral).

• Determinadas mutações predisponentes ao câncer podem estar presentes em todas as células de um indivíduo. Estas mutações são denominadas de **mutações germinativas**, e são transmitidas de pai ou mãe para filhos pelo espermatozoide ou pelo óvulo, respectivamente. Um pai ou mãe tem 50% de chance de passar um gameta (espermatozoide ou óvulo) com a mutação germinativa para cada filho. Ou seja, se uma criança tem pai ou mãe com uma mutação predisponente ao câncer, essa criança tem 50% de chance de ter herdado a mutação. Isto não quer dizer que o filho vá necessariamente desenvolver um câncer, mas sim que seu risco é maior que o da população sem esta mutação.

• A maioria das alterações moleculares identificadas na célula tumoral foram adquiridas por estas células, ou seja, em determinado momento, células normais sofreram uma mutação no material genético que conferiu a estas células propriedades como taxa de crescimento excessivo e a capacidade de invasão de outros tecidos por estas células. Estas mutações adquiridas são denominadas de **mutações somáticas**. Virtualmente todos

os cânceres contém mutações somáticas, e a maioria deles mais de uma mutação.

## Alterações Germinativas

### Como prevenir e tratar o câncer quando há alterações germinativas (hereditárias)?

• **Prevenção:** A presença de alterações germinativas pode predispor a pessoa a alguns tipos de câncer. Por exemplo, determinadas mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 aumentam muito significativamente o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama ou câncer de ovário. Sabendo disto, é possível estabelecer uma estratégia de prevenção personalizada. Para reduzir o risco de um câncer de mama nesta situação, pode-se fazer a retirada cirúrgica preventiva do tecido glandular mamário ou, alternativamente, oferecer a estas mulheres uma medicação que ajuda a reduzir um pouco o risco de câncer. Também é possível estabelecer uma estratégia de rastreamento mais intensivo para detecção precoce do câncer, por exemplo, com ressonância nuclear magnética das mamas.

• **Tratamento:** Alterações germinativas como BRCA1 e BRCA2 (geralmente associadas

com risco aumentado de câncer de mama e de ovário), quando presentes em pacientes com câncer, determinam uma mudança no tratamento cirúrgico (normalmente se faz mastectomia bilateral e não apenas cirurgia conservadora da mama com câncer) assim como no tratamento sistêmico (medicamentoso) no caso de câncer metastático. Ocorre que a mutação faz com que as células sejam sensíveis a uma classe de medicações denominadas de inibidores de PARP, que ajuda a célula a adquirir ainda mais mutações, o que acaba fazendo com que a célula tumoral morra.

Há vários outros exemplos de como alterações germinativas podem determinar mudanças no tratamento cirúrgico, radioterápico, assim como no tratamento sistêmico (medicamentoso). Na dúvida sobre seu caso, pergunte a seu médico se você tem alguma alteração germinativa e, se assim for, quais as implicações disso para seu tratamento.

## Alterações Somáticas

### O que muda no tratamento do câncer quando há determinadas alterações somáticas (adquiridas)?

Alterações moleculares somáticas, aquelas presentes apenas nas células tumorais, podem constituir alvos excelentes para terapias-alvo. Assim, a presença da hiperexpressão de determinados genes pode levar a um aumento de determinadas proteínas nas células malignas, proteínas estas alvejáveis com medicações antineoplásicas. A hiperexpressão de Her2 em câncer de mama e o desenvolvimento de terapias anti-Her2 revolucionou o tratamento e prognóstico das pacientes com câncer de mama do tipo Her2+, ao aumentar significativamente a proporção de pacientes curadas, além de triplicar o tempo de vida de pacientes com doença metastática. Certas alterações no gene EGFR em câncer de pulmão determinam a utilização de terapias-alvo que, em se tratando de pacientes com doença metastática, prolongam e melhoram a qualidade de vida destes pacientes. A presença da fusão entre os genes BCR e ABL em leucemia mielóide crônica e o desenvolvimento de terapia-alvo contra esta fusão determinou que a leucemia mielóide crônica passasse de uma doença universalmente fatal para

uma doença crônica, com a qual pacientes convivem por décadas. Estes são apenas alguns poucos exemplos de como alterações somáticas podem ser alvejáveis por drogas específicas.
Se você tem dúvida se o seu tipo de câncer tem uma destas alterações moleculares somáticas alvejáveis com terapias-alvo, pergunte ao seu médico.

## O que são biomarcadores e para que servem?

Biomarcadores são genes ou proteínas detectáveis por métodos laboratoriais (testados em biópsia, sangue ou saliva), que nos dão informações sobre gravidade, prognóstico, sensibilidade a determinados tratamentos e podem direcionar a escolha de terapias-alvo. São classificados como prognósticos (indicam quão grave é a doença) e preditivos (indicam a probabilidade de resposta a medicamentos).

Exemplos de biomarcadores são: receptores hormonais em câncer de mama, presença de um excesso de Her2 em câncer de mama, presença de determinadas mutações dos genes EGFR ou ALK em câncer de pulmão, mutação V600 no gene BRAF em melanoma, entre muitos outros.

Se você tem dúvida se algum biomarcador poderia auxiliar na escolha do seu tratamento, pergunte a seu médico.

## Seu câncer não é igual aos outros.

Após ler tudo que já foi descrito até aqui, você já deve ter compreendido o quanto conhecer detalhes do seu tipo de câncer é importante na definição de próximos passos do tratamento. Por isso, falamos tanto da importância de você conhecer o nome, sobrenome e todas as possíveis caracterizações do seu câncer. Claro que para isso acontecer existem alguns exames e testes que precisam ser realizados e solicitados pelo seu médico.

Veja o exemplo de informações que podem ser encontradas em cada exame para o câncer de pulmão:

**Morfologia (HE, PAS)**

Câncer de pulmão não pequenas células ou pequenas células

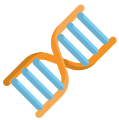
**Imunohistoquímica**
- Escamoso: CK5/6, p63
- Não escamoso: TTF1, CK7, Napsin

Adenocarcinoma / Carcinoma espinocelular

**Diagnóstico Molecular**
CEGFR, ALK, HER2, ROS, RET, MET, BRAF, etc.

Diagnóstico molecular

## Quais são os testes que identificam as alterações moleculares?



Lembrando que alterações moleculares presentes em pacientes com câncer podem ser germinativas (hereditárias, presentes em todas as células do indivíduo) ou somáticas (adquiridas, presentes apenas nas células tumorais), para se testar a presença das alterações usa-se o seguinte:

• **Alterações germinativas:** Painéis Germinativos, que pesquisam no sangue ou saliva, de uma só vez, uma série de mutações predisponentes ao câncer. É também possível fazer o sequenciamento de um único gene, à procura de mutação específica.

• **Alterações somáticas:** é necessária a realização de testes de sequenciamento gênico em tecido tumoral, seja do tumor primário, seja de uma metástase. Estes testes geralmente usam uma técnica denominada de Next Generation Sequencing (NGS) e são denominados de Painéis Somáticos.

Se você tem dúvida se a realização de um painel somático ou germinativo poderia prover

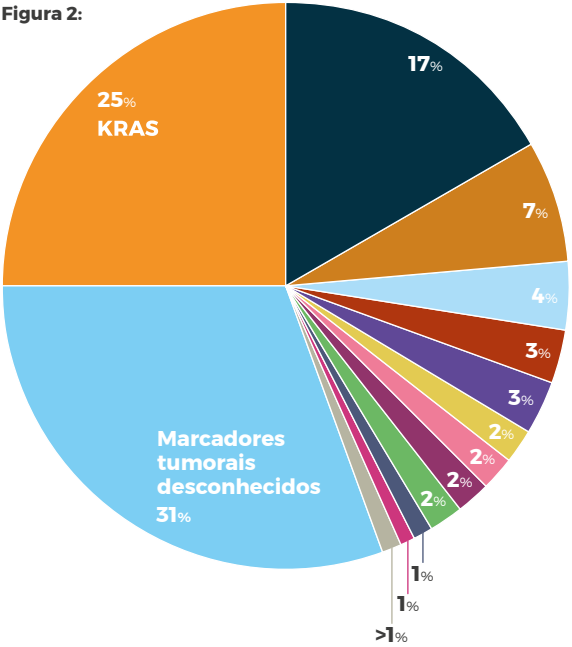
informações úteis ao seu tratamento, pergunte ao seu médico.

## O tratamento certo para o paciente certo

Seguindo esses passos, você e seu médico terão informações mais detalhadas sobre o seu tipo e subtipo de câncer e, com isso, poderão buscar o tratamento que é considerado mais eficaz para você.

Para você ter uma ideia de como já avançamos, colocamos uma figura que ilustra os principais marcadores genéticos encontrados em diferentes tipos de câncer até hoje (dezembro, 2019). Há uma gama muito ampla e cada um possui suas particularidades, mesmo com tanta diversidade, 31% de marcadores ainda não foram identificados.

**Figura 2:**




| EGFR | ALK |
|---|---|
| Gefitinibe [4] | Crizotinibe [4] |
| Erlotinibe [4] | Alectinibe [4] |
| Afatinibe [4] | Ceritinibe * |
| Osimertinibe [4] | Lorlatinibe * |
| Necitumumab * | Brigatinibe [2] |
| Rociletinibe * | |

**LEGENDA:** **1**. Fase I · **2.** Fase II · **3.** Fase III · **4.** Aprovado
*Não há registro na Anvisa até a publicação deste material

**EGFR**

Outro

**MET**

Crizotinibe [2]
Cabozantinibe [2]

**>1 Mutação**

**HER2**

Trastuzumabe emtansine [2]
Afatinibe [2]
Dacomitinibe *

**ROS1**

Crizotinibe [2]
Cabozantinibe [2]
Ceritinibe *
Lorlatinibe *
DS-6051b *

**BRAF**

Crizotinibe [2]
Cabozantinibe [2]
Ceritinibe *
Lorlatinibe *
DS-6051b *

**RET**

Cabozantinibe [2]
Alectinibe [2]
Apatinibe *
Vandetanibe [2]
Ponatinibe [2]
Lenvatinibe [2]

**NTRK1**

Entrectinibe [2]
Larotrectinibe [2]
Cabozantinibe [2]
DS-6051b [1]

**PIK3CA**

LY3023414 *
PQR 309 *

**MEK1**

Trametinibe [2]
Selumetinibe *
Cobimetinibe [1]

## Tratamento tumor-agnóstico: uma nova perspectiva de tratamento

A maioria das terapias contra o câncer é desenvolvida para tratar um tumor originário em um órgão ou tecido específico, por exemplo, câncer de mama ou pulmão. O tratamento tumor-agnóstico é uma nova forma de tratar qualquer tipo de câncer, independente do órgão ou tecido em que o câncer se origina, desde que este contenha entre suas características moleculares a presença de um alvo comum.

O tratamento tumor-agnóstico representa uma nova maneira de pensar sobre as terapias contra o câncer, diferente dos esquemas de quimioterapias tradicionais. Com o tratamento tumor-agnóstico, o teste genético ou de outras características moleculares do tumor possibilita que os médicos decidam quais tratamentos podem ser mais eficazes para o paciente, independentemente da localização ou de sua aparência ao microscópio. O teste molecular torna-se assim um elemento essencial no planejamento do tratamento. Este é um passo natural no desenvolvimento dos medicamentos personalizados ou de precisão para o tratamento do câncer. Um exemplo é a presença da fusão

do gene NTRK, presente em uma minoria de cânceres de diversos órgãos, mas que respondem universalmente a uma medicação que alveja esta fusão.

## O presente e o futuro da medicina personalizada

Apesar das promessas de tratamentos individualizados para o câncer, ainda existem alguns desafios:

Nem todos os tipos de câncer dispõem de opções de tratamento personalizados.

Alguns tratamentos personalizados estão disponíveis apenas em estudos clínicos.

Alguns tratamentos personalizados não estão aprovados no Brasil.

Os testes genéticos ainda são caros, não estão disponíveis para a maioria da população e nem mesmo para quem tem planos de saúde suplementar (importante verificar se estão listados no rol de procedimentos da ANS e sempre conversar com seu oncologista sobre estratégias para a realização do teste).

Para pacientes do SUS, a maioria das terapias-alvo ainda não está disponível de forma padronizada. Converse com o seu oncologista sobre este tema e também sobre a sua possível elegibilidade para participar de protocolos pesquisa.

Diante desses desafios em relação ao acesso a esses novos tratamentos, o Instituto Oncoguia atua diariamente para buscar a garantia de melhores tratamentos no tempo certo, para o paciente certo.

## Muito importante!

Falar de medicina personalizada significa falar de cuidado, falar da forma como você deve ser cuidado e acompanhado. E aqui é sempre importante lembrar que estamos falando de uma abordagem global do paciente e de todas as suas necessidades. Do ponto de vista estrito do tumor e do risco de desenvolver câncer, a medicina personalizada se baseia no conhecimento de características moleculares do paciente (alterações germinativas) ou do tumor (alterações somáticas) para estabelecer a melhor estratégia de tratamento. Com o avanço no desenvolvimento de terapias-alvo, cada vez mais alterações

moleculares poderão ser alvejadas, com potencial benéfico para os pacientes em termos de maiores taxas de cura, melhor qualidade de vida e maior longevidade.

Mas do seu ponto de vista, daquilo que é importante para você neste momento da sua vida, não deixe de buscar um tratamento onde você se sinta integralmente cuidado e valorizado. Todo paciente deve discutir com seus médicos sobre a possível existência de estratégias personalizadas de tratamento, sem esquecer que isso não se refere apenas às medicações, mas sim à abordagem global que inclui aspectos psicológicos, nutricionais, físicos, além do tratamento cirúrgico, radioterápico e medicamentoso.

## Conversando com o médico sobre medicina de precisão

No meu caso devo fazer teste de biomarcadores com perfil molecular?

Se o perfil molecular é indicado para o meu caso, o que eu preciso saber?

Quais testes devem ser realizados? Será necessário fazer outro tipo de biópsia para obter o perfil molecular?

Qual é a eficácia e utilidade dos testes de biomarcadores?

O perfil molecular é indicado para o meu tipo de câncer?

Quais biomarcadores estão geralmente associados ao meu tipo de câncer?

O que o perfil molecular ou a análise dos biomarcadores podem informar sobre o meu tipo de câncer?

Quem realizará a análise dos meus biomarcadores?

Quanto tempo demora para os resultados estarem disponíveis?

Como você usará os resultados dos testes dos meus biomarcadores?

Qual é a probabilidade de eu receber um tratamento alvo dirigido?

O que acontecerá se o perfil molecular identificar que um tratamento fora de qualquer padrão possa ser eficaz para o meu caso?

Quais os obstáculos potenciais para esses testes no meu caso?

O plano de saúde ou o SUS cobrem os testes de biomarcadores? E os tratamentos potencialmente recomendados pelos resultados dos testes?

Se o plano de saúde ou o SUS não cobrirem esses testes, que opções eu terei?

## FONTES UTILIZADAS


- American Cancer Society - www.cancer.org
- Cancer.net - www.cancer.net
- My Cancer - www.mycancer.com
- National Cancer Institute - www.cancer.gov


**Publicado em:** Março/2020

instituto Oncoguia

PROGRAMA LIGUE CÂNCER - APOIO E ORIENTAÇÃO:

**0800 773 1666**

ONCOGUIA

WWW.ONCOGUIA.ORG.BR

BAIXE O APP ONCOGUIA

PATROCÍNIO:

BAYER

Se é Bayer, é bom

Roche