

MUTAÇÕES GENÉTICAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Um olhar para as
novas perspectivas

Dr. Antonio Carlos Buzaid

CRM-SP 45405

Diretor Geral do Centro de Oncologia da
BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo



SUMÁRIO

Início de uma nova era	3
Via de sinalização PI3K	4
Alterações na via PI3K em câncer de mama RH positivo	5
O estudo SOLAR-1	6
Manejo de Eventos Adversos (EAs)	6
Direções futuras	12
Glossário: os termos que usamos no e-book	14
Contato	14
Referências	15

INÍCIO DE UMA NOVA ERA

Pacientes com câncer de mama metastático podem viver com a doença por muitos anos.¹ Portanto, é fundamental encontrar estratégias para que essas pessoas possam viver mais e melhor. Para endereçar esse desafio, a comunidade científica voltou sua atenção para os inibidores de PI3K.

Alpelisibe (Piqray®) foi o primeiro e único inibidor de PI3K aprovado para o tratamento do câncer de mama metastático RH positivo / HER-2 no mundo.²

A história dos inibidores de PI3K⁽³⁾



Esses 35 anos de pesquisa trouxeram grandes avanços para a área, porém muitas perguntas permanecem sem resposta.⁴

PI3K

Fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) é uma família de enzimas que atuam no crescimento e proliferação celular. Uma das marcas do câncer é o aumento na sinalização da via PI3K. Os inibidores da via PI3K têm se mostrado efetivos no tratamento de certos tipos de câncer, como o de mama.⁵

A via PI3K

- Está envolvida em diversos tipos de câncer, como:⁶
 - Próstata
 - Colorretal
 - Mama
- Participa do crescimento e proliferação celular⁶
- Integra sinais extracelulares que ativam receptores:⁶
 - Tirosina quinase (RTKs) OU
 - Receptores acoplados à proteína G (GPCRs)

VIA DE SINALIZAÇÃO PI3K

A proteína PI3K α é composta por 2 subunidades:⁶

- P85 α
 - Possui função regulatória
 - Inibe a P110 α
- P110 α
 - Se liga e é inibida pela P85 α
 - Catalisa a fosforilação de PIP2 (fosfatidilinositol 4,5-bifosfato) em PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato).

O acúmulo de PIP3 (um tipo de fosfolípido) na membrana plasmática dá início a uma cascata de sinalização que envolve:⁶

- Ativação de AKT (proteína quinase B) por PDK1 e mTORC2
- AKT fosforila e desinibe TSC2
- TSC2 inibe mTOR → estimula a divisão celular

Para a completa ativação da via PI3K, diversos eventos devem ocorrer, como a ligação de RTKs e RAS.⁶

ALTERAÇÕES NA VIA PI3K EM CÂNCER DE MAMA RH POSITIVO

As mutações mais comuns nessa via são no oncogene PIK3CA:⁶

- Estão presentes em 40% dos tumores RH positivo, HER-2 negativo (primários ou metastáticos).⁷
- Resultam em atividade enzimática constitutiva.⁸ As mais frequentes são:⁶
 - E545K e E542K no éxon 9 → dependente de RAS.
 - H1047R no éxon 20 → independente de RAS.

Outras alterações:⁶

- Amplificação do gene ERBB2 → encontrado em 10% dos cânceres de mama RH positivo.
- Amplificação do gene FGFR1 → presente em 12% dos cânceres de mama RH positivo.
- RAS → ocorrência é rara.
- PTEN → pode indicar resistência aos inibidores de PI3K.
- AKT
 - AKT1 → presente em 3% dos casos.
 - AKT2 → raro

O ESTUDO SOLAR-1

O estudo clínico de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico (SOLAR-1) avaliou 341 voluntários (homens e mulheres na pós-menopausa) com câncer de mama RH positivo / HER-2 negativo, avançado ou metastático, com mutação em PIK3CA, cuja doença havia progredido ou sofrido recidiva durante ou após o tratamento à base de inibidor de aromatase.⁹

Esses pacientes foram randomizados (1:1) para receber **alpelisibe** em comprimidos de 300 mg, por via oral, uma vez ao dia + **fulvestranto**, 500 mg IM ou placebo + **fulvestranto**, 500 mg IM.⁹

Houve uma **melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão** (SLP) em pacientes que receberam **alpelisibe** mais **fulvestranto** em comparação com pacientes que receberam placebo mais **fulvestranto** (11 meses para **alpelisibe** + **fulvestranto** *versus* 5,7 meses para placebo + **fulvestranto**).⁹

MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS (EAS)

Os eventos adversos mais comuns nos pacientes tratados com **alpelisibe** mais **fulvestranto** são hiperglicemia, *rash* cutâneo, diarreia, náusea e perda de apetite.¹⁰ Esses EAs podem ser facilmente manejados.⁹ As recomendações para o manejo das reações adversas são as seguintes:¹¹

Reações cutâneas

Reações cutâneas são comuns em pacientes que fazem uso de **alpelisibe**. Podem ocorrer as seguintes reações cutâneas:¹²

- Reação cutânea com urticária elevada e bem demarcada, sem sinais de escamação.
- Reação cutânea maculopapular com escamação da pele, frequentemente assintomática.

Um estudo realizado com 102 pacientes com câncer de mama em tratamento com **alpelisibe** mostrou que:¹³

- 40,2% têm *rash* cutâneo, que se manifesta geralmente na região do dorso e extremidades.
- Esse *rash* cutâneo está relacionado a um aumento na eosinofilia.
- Os sintomas aparecem cerca de 12 dias após o início do tratamento e têm duração aproximada de 7 dias.
 - 68% dos que têm *rash* cutâneo também relatam dor e prurido.
 - 84,2% dos pacientes com *rash* cutâneo de grau 3 interromperam o tratamento com **alpelisibe** e iniciaram o tratamento com anti-histamínicos.
 - Os pacientes que reiniciaram a terapia com **alpelisibe** não tiveram recorrência dos sintomas, mesmo sem redução de dose.
- O tratamento profilático com anti-histamínico não-sedativo está relacionado à redução do aparecimento dos sintomas.

É recomendado iniciar o anti-histamínico ao iniciar o **alpelisibe** como profilaxia, e manter por 8 semanas de uso. Isso diminui a frequência e intensidade do *rash* cutâneo.¹³

Hiperglicemia

A inibição do PI3K ativa a gliconeogênese hepática, reduz a sinalização do receptor de insulina, induz a resistência à insulina e pode causar hiperglicemia.¹⁴

A hiperglicemia foi relatada em 64,8% dos pacientes tratados com **alpelisibe** (15,8% grau 2; 33,1% grau 2 e 3,9% grau 3).¹¹ Os sintomas se desenvolvem após 15 dias de tratamento e têm duração média de 10 dias.¹¹

Antes de iniciar o tratamento com **alpelisibe**, é preciso avaliar o histórico do paciente. Se o paciente tiver diabetes tipo 2 controlado, o **alpelisibe** pode ser usado. Nesse caso, exigir monitoramento rigoroso e tratamento anti-hiperglicêmico intensificado.¹¹

Pacientes com baixo controle glicêmico podem desenvolver hiperglicemia severa e complicações associadas. Nesse caso, é preciso otimizar os níveis de glicose no sangue antes de iniciar o tratamento com **alpelisibe**.¹¹

A hiperglicemia no tratamento com **alpelisibe** é geralmente manejável e reversível. Apenas 6,3% dos pacientes precisam descontinuar o tratamento.¹¹

As recomendações para o manejo da hiperglicemia são:¹¹

- Oriente o paciente a respeito de mudanças no estilo de vida para o controle da glicemia, incluindo alimentação saudável e prática de exercícios físicos.
- Considere consultar um profissional de saúde experiente no tratamento de hiperglicemia.
- Faça o monitoramento da glicemia pelo menos duas vezes por semana até que a glicemia ou a GJ diminua aos níveis normais.
- Caso o paciente faça tratamento com medicamentos hiperglicêmicos, monitorar a glicemia uma vez por semana nas primeiras 8 semanas de tratamento, e a cada duas semanas após esse período.

Tabela 1. Modificações da dose e manejo de hiperglicemia¹¹

GJ	Recomendação inicial	Acompanhamento e monitoramento
Grau 1 GJ > LSN 160 mg/dL ou GJ > LSN 8,9 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">• Nenhum ajuste de dose exigido.• Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicêmico.	<ul style="list-style-type: none">• Se GJ não diminuir em < 160 mg/dL dentro de 21 dias com o tratamento anti-hiperglicêmico adequado, reduzir a dose a um nível de dose e seguir as recomendações específicas para o valor de GJ.
Grau 2 GJ > 160 mg/dL-250 mg/dL ou GJ > 8,9 mmol/L-13,9 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">• Nenhum ajuste de dose exigido.• Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicêmico.	<ul style="list-style-type: none">• Se GJ diminuir em ≤ 160 mg/dL dentro de três a cinco dias com o tratamento anti-hiperglicêmico adequado, reiniciar o tratamento em um nível de dose menor.• Se GJ não diminuir em ≤ 160 mg/dL dentro de três a cinco dias com o tratamento anti-hiperglicêmico adequado, uma consulta com um médico com experiência no tratamento de hiperglicemia é recomendada.• Se GJ não diminuir em ≤ 160 mg/dL dentro de 21 dias, após o tratamento anti-hiperglicêmico adequado, descontinuar o tratamento permanentemente.

GJ	Recomendação inicial	Acompanhamento e monitoramento
<p>Grau 3</p> <p>GJ > 250 mg/dL-500 mg/dL ou GJ > 13,9 mmol/L-27,8 mmol/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento. • Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicêmico oral e considerar medicações anti-hiperglicêmicas adicionais, por um a dois dias até a hiperglicemia melhorar. • Administrar hidratação intravenosa e considerar tratamento adequado (p. ex., intervenção em eletrólito / cetoacidose / distúrbios hiperosmolares). 	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar GJ dentro de 24 horas e conforme indicado clinicamente. • Se a GJ diminuir em ≤ 500 mg/dL, seguir as recomendações específicas de valores de GJ grau 3. • Se a GJ for confirmada a > 500 mg/dL, descontinuar o tratamento permanentemente.
<p>Grau 4</p> <p>GJ > 500 mg/dL ou GJ $\geq 27,8$ mmol/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento. • Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicêmico adequado (administrar hidratação intravenosa e considerar o tratamento adequado [p. ex., intervenção em eletrólito / cetoacidose / distúrbios hiperosmolares]). 	

Adaptado da Bula de **alpelisibe**.

CTCAE = Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos; GJ = glicemia plasmática em jejum; LSN = limite superior do normal. *GJ / glicemia / níveis de grau refletem a classificação da hiperglicemia de acordo com o CTCAE versão 4.03.

Dica prática para manejo de hiperglicemia: Iniciar **metformina**, 500 mg no almoço e jantar. Após 3 dias, se necessário, aumentar para 500 mg no café, almoço e jantar. Caso o paciente permaneça com GJ > 160 mg/dL após 3 dias, adicionar um inibidor de SGLT2 como, por exemplo, a **empaglifozina**.

Diarreia

- Diarreia foi relatada em 58% dos pacientes tratados com **alpelisibe**.¹¹
- O tempo mediano para o aparecimento dos sintomas é de 139 dias.¹⁰
- Cerca de 3% dos pacientes descontinuam o tratamento e 6% requerem redução de dose.¹¹
- O uso de **metformina** não piora o quadro diarreico.¹⁰

Caso o paciente apresente diarreia, é aconselhado iniciar o tratamento com medicamentos antidiarreicos e aumentar a ingestão de líquidos.¹¹

Náusea e perda de apetite

- Náusea está presente em 44,7% dos pacientes tratados com **alpelisibe**.¹⁰
- Vômitos são relatados por 27,1% dos pacientes.¹⁰
- 35,6% dos pacientes apresentam diminuição do apetite e 26,8% perdem peso.¹⁰
- No estudo SOLAR-1, medicamentos antieméticos foram utilizados em 18,1% dos pacientes.¹⁰

Pneumonite

Raramente, pacientes tratados com **alpelisibe** podem desenvolver pneumonite. A pneumonite é relatada por 1,8% dos pacientes.^{10,11}

- Deve-se aconselhar os pacientes a comunicar o surgimento ou agravamento de sintomas respiratórios.¹¹
- Caso apareçam sintomas respiratórios, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser avaliado quanto à pneumonite.¹¹

DIREÇÕES FUTURAS⁴

Ainda há muito o que entender sobre a via PI3K

Diversas moléculas que atuam na via PI3K foram testadas nos mais variados tipos de estudos clínicos. Porém, até o momento, apenas o **alpelisibe** foi aprovado pelo FDA e ANVISA. Outras moléculas não foram suficientemente eficazes ou apresentaram alta toxicidade.⁴

Um melhor entendimento a respeito da via é extremamente importante para que os pacientes possam obter o máximo de benefício dessas terapias.⁴

O manejo efetivo das reações adversas é essencial

Se não forem bem gerenciados, os eventos adversos podem prejudicar a eficácia do tratamento e qualidade de vida do paciente.⁴

Os eventos adversos associados ao uso de **alpelisibe** são facilmente manejáveis e reversíveis. Portanto, é fundamental fazer o acompanhamento desses pacientes.⁴

Precisamos entender qual o melhor biomarcador para selecionar os pacientes

O biomarcador mais utilizado atualmente é o PIK3CA, que pode ser identificado em plasma ou tecido tumoral por meio da técnica de PCR.⁴

Na prática, recomendamos o uso de tecido tumoral que pode ser tanto o tumor primário como metástase. Como a mutação do PIK3CA é truncal, pode-se usar qualquer um destes tecidos.

Além disso, novas técnicas e biomarcadores estão sendo testados. Isso pode significar avanços no futuro da seleção de pacientes que melhor se beneficiariam dos inibidores de PI3K.⁴

Outras perguntas

Agora que o primeiro inibidor da via PI3k foi aprovado e está sendo introduzido na prática clínica, ficam algumas perguntas que deverão ser respondidas em estudos clínicos futuros:⁴

- Como a inclusão de inibidores de PI3K na prática clínica pode aumentar os períodos livres de quimioterapia?
- Vale a pena apostar nessa via para tratar tumores HER-2 positivo ou triplo negativo?
 - Triplo negativo: prevalência do PIK3CA é de 9-12%.²⁹
 - HER-2 positivo: frequência de mutação de PIK3CA pode chegar a 39%.³⁰
- Espera-se que a inclusão desse medicamento na prática clínica, juntamente com a realização de novos estudos, possa ajudar a responder a essas questões.

GLOSSÁRIO: OS TERMOS QUE USAMOS NO E-BOOK

PI3K – fosfatidilinositol 3-quinase
RH positivo – positivo para os receptores hormonais
HER-2 – Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
FDA – Food and Drug Administration
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RTKs – receptores tirosina quinase
PIP2 – fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
PIP3 – fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato
AKT – proteína quinase B
GPCRs – receptores acoplados à proteína G
PDK1 – piruvato desidrogenase quinase
mTORC2 – complexo 2 da proteína alvo mecânico da rapamicina
TSC2 – esclerose tuberosa complexa
PIK3CA – fosfatidilinositol 4,5-bifosfato 3-quinase, subunidade catalítica alfa
P110 α – fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinase, subunidade alfa catalítica
PTEN – fosfatase homóloga à tensina
SLP – sobrevida livre de progressão
EAs – eventos adversos
KMT2D – histona metiltransferase

CONTATO

Serviço de Informações Médico-Científicas (Infomec)	Serviço de Informações ao Cliente (SIC)
Solicitações médicas, artigos científicos, levantamentos bibliográficos e outros serviços. <ul style="list-style-type: none">• 0800 888 3003, opção 2• infomec.novartis@novartis.com• De 2ª a 6ª feira, das 8 às 17 horas.	Sempre que precisar de informações ou quiser fazer uma sugestão. <ul style="list-style-type: none">• 0800 888 3003, opção 4• sic.onco@novartis.com

REFERÊNCIAS

1. Maajani K, Jalali A, Alipour S, Khodadost M, Tohidinik HR, Yazdani K. The Global and Regional Survival Rate of Women With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2019 Jun 1;19(3):165–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.01.006>
2. Oncoguia. Tratamento para tipo dominante de câncer de mama metastático e aprovado pela Anvisa [Internet]. 2019. Available from: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-para-tipo-dominante-de-cancer-de-mama-metastatico-e-aprovado-pela-anvisa/13018/7/>
3. Bart Vanhaesebroeck, Peter K. Vogt and CR. PI3K – From the Bench to the Clinic and Back Bart. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2012;347(1):1–19.
4. Saura C. Targeting PI3KCA pathway to improve patient outcomes in hormone receptor-positive breast cancer: a worthy 20-year wager? 2019;30(Supplement 10):2–3.
5. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Lewis C, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. *Cell*. 2018;170(4):605–35.
6. Vasani N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Phosphatidylinositol-3-kinase Inhib Horm Recept breast cancer* [Internet]. 2019;30(Supplement 10):x3–11. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz281>
7. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA Gene is Mutated with High Frequency in Human Breast Cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;3(8):772–5.
8. Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, Luo J, Brachmann SM, Pearlman R V, et al. Breast Cancer – Associated PIK3CA Mutations Are Oncogenic in Mammary Epithelial Cells. 2005;(23):10992–1001.
9. F. André, E. Ciruelos, G. Rubovszky, M. Campone, S. Loibl HSR, H. Iwata, P. Conte, I.A. Mayer, B. Kaufman, T. Yamashita, Y.-S. Lu, K. Inoue, M. Takahashi, Z. Pápai, A.-S. Longin, D. Mills, C. Wilke, S. Hirawat, and D. Juric for the S-1 SG. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *new engl J Med Orig*. 2019;380:1929–40.
10. Rugo H et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;20(S0923-7534):39798–2.
11. Novartis. Piqray Bula Profissional. Vol. 112. p. 1–22.
12. Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol* [Internet]. 2014 Mar 1;53(3):376–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.12205>
13. Barrios M.S DM, Wang DG, Blinder VS, Bromberg J, Drullinsky P, Funt SA, et al. Prevalence and characterization of dermatologic adverse events related to alpelisib (BYL719) in breast cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):1063. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1063
14. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Nov 21;379(21):2052–62. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1704560>
15. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Mar 1;31(3):377–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006>
16. Network CGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* [Internet]. 2012/09/23. 2012 Oct 4;490(7418):61–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23000897>



PIQRAY® (alpelisibe) VIA ORAL

[Clique aqui](#) para ler a bula de PIQRAY® na íntegra.

Contraindicações: Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

Interações Medicamentosas: A coadministração de Piqray com um inibidor da BCRP (por exemplo, **eltrombopague**, **lapatinibe**, **pantoprazol**) pode aumentar a concentração de **alpelisibe**, o que pode aumentar o risco de toxicidades.



Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. 2021 - © - Direitos Reservados - Novartis Biociências S/A. Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular. Produzido em janeiro/2021. BR-13915.

Novartis Biociências S/A - Avenida Prof. Vicente Rao, 90,
São Paulo, São Paulo, 04706-900, Brasil

