



18

Princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão



1. INTRODUÇÃO

Avanços científicos e tecnológicos vêm acontecendo de maneira acelerada na Oncologia Clínica e, consequentemente, a especialidade passa por uma revolução, sendo a Oncologia Mamária um dos principais propulsores desse cenário.

Com o descobrimento de novos alvos terapêuticos e de novas moléculas direcionadas a eles e a alvos já conhecidos, além do aprimoramento e do desenvolvimento de técnicas mais refinadas para a detecção de novas alterações moleculares e um melhor entendimento da aplicação prática de marcadores preditivos de resposta, torna-se imperativo que o profissional envolvido na cadeia multidisciplinar da abordagem terapêutica do câncer de mama esteja familiarizado com os princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão.

Este capítulo tem como objetivo esclarecer as principais nuances biomoleculares envolvidas na tomada de decisão durante a abordagem ao paciente com câncer de mama, além de trazer perspectivas de tecnologias que podem ser incorporadas no nosso dia a dia, tornando o tratamento do câncer de mama mais preciso, individualizado, eficaz e seguro.

2. VELHOS CONCEITOS EM NOVA PERSPECTIVA

>> SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

A Oncologia de Precisão começa com um diagnóstico histopatológico de qualidade, sendo este o primeiro passo para o planejamento terapêutico. Segundo dados do Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER), do National Cancer Institute (NIH), dos Estados Unidos¹, os subtipos ductal invasivo (ou SOE – sem outra especificação) e lobular invasivo e os carcinomas mistos (ductal + lobular) compõem mais de 90% de todos os cânceres de mama.

O profissional deve estar ciente de que a classificação histológica do câncer de mama traz implicações na apresentação, na história natural da doença, nos padrões de metastização e temporal de recidiva, nas mutações germinativas mais comumente envolvidas² e nas atribuições prognósticas e até preditivas (principalmente, sensibilidade à quimioterapia).

O subtipo histológico deve ser considerado também na utilização de novas tecnologias e terapias para o câncer de mama, já que subtipos mais raros podem não ser adequadamente representados nos estudos clínicos. Por exemplo: em série retrospectiva com 57 pacientes com tumores de mama de subtipos histológicos especiais (incluindo mucinoso, tubular e papilar encapsulado e sólido)³, Turashvili *et al* não identificaram nenhuma paciente com OncoType DX de alto risco, sugerindo que a utilização de assinatura genética para a determinação da terapia adjuvante nessa população pode ser desnecessária. No entanto, esse dado deve ser interpretado com cautela, pelo limitado número de pacientes e subtipos incluídos.

Em estudo similar usando dados do SEER, confirmou-se significativa associação entre subtipos histológicos e categorias de risco. Enquanto os subtipos medular e metaplásico apresentaram chance maior de alto risco no *recurrence score* (RS) comparado ao padrão ductal, os subtipos mucinoso, tubular, misto e carcinoma micropapilar apresentaram menor probabilidade de alto risco. No entanto, esse risco não foi nulo⁴.

» GRAU TUMORAL

A avaliação morfológica do grau de diferenciação celular dos tumores de mama foi estabelecida como conduta padrão após a publicação de um artigo por Elston e Ellis em 1991, no qual foi proposta a modificação do método de Nottingham e Tenovus e sua validação como um fator prognóstico independente⁵. O método consiste na avaliação de três características morfológicas: formação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico. Atribui-se pontuação de 1 a 3 para cada uma das características e o grau histológico final é obtido por meio do somatório entre elas.

Além de importante fator prognóstico, recentemente o grau tumoral vem sendo utilizado em estratificação de risco visando a auxiliar na indicação de procedimentos e terapias. O estudo MINDACT⁶ utilizou, entre outros fatores, o grau tumoral para a estratificação de risco dos pacientes entre baixo e alto risco clínico, o que norteia a utilização do MammaPrint. Posteriormente, essa mesma classificação foi aplicada aos dados do TAILOR-X⁷ para melhor interpretação dos resultados do OncoType DX em pacientes com menos de 50 anos. Publicado em 2020 no *Journal of Clinical Oncology* (JCO)⁸, o RSclin utiliza o tamanho tumoral, o grau tumoral e a idade da paciente para melhor refinar os resultados do OncoType DX.



Uma análise retrospectiva da Northern Ontario School of Medicine, do Canadá⁹, sugere que a realização de assinaturas genéticas pode ser dispensada em pacientes na pós-menopausa, com axila pNO, com expressão de progesterona maior que 20% e com graus 1 ou 2. Recentemente, foi publicado o estudo MonarchE⁹, que introduziu o inibidor de ciclina abemaciclibe no tratamento adjuvante de pacientes com tumores receptores hormonais positivos e HER-2 negativo de alto risco, sendo que um dos critérios de inclusão usados foi o de tumores com grau 3 na presença de comprometimento linfonodal¹⁰.

>> EXPRESSÃO DE KI-67

Ki-67 é uma proteína, produto proteico do gene MKI67, envolvido nas primeiras etapas da síntese de RNA, e está expressa no núcleo celular nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, mas não na fase G0 (quiescência celular). A expressão de Ki-67 varia durante o ciclo celular, atingindo seu pico durante a mitose. Ela é detectada por exame de imuno-histoquímica e reportada por meio do índice de Ki-67, o que representa o percentual de células marcadas em uma determinada população celular, sendo utilizada para avaliação da proliferação¹¹.

A expressão de Ki-67 pode ter implicações prognósticas e preditivas, mas atualmente ela tem sido mais comumente utilizada na discriminação entre os subtipos luminal A e luminal B nos tumores de mama RH positivo e HER-2 negativo e, consequentemente, pode auxiliar na escolha entre quimioterapia e hormonioterapia isolada. O valor de corte para o Ki-67 é controverso na literatura, sendo que geralmente valores menores que 14% são aceitos como baixos e maiores que 25%, altos¹¹.

Algumas ferramentas de estratificação de risco utilizam o Ki-67 na sua composição, como o PEPI Score (abordado com mais detalhes adiante) e o OncoType DX, que utiliza o Ki-67 como um dos cinco genes relacionados à proliferação celular para a determinação do RS. Além disso, recentemente, vários estudos vêm utilizando o Ki-67 como critério de inclusão e de estratificação de suas populações. Por exemplo: o estudo MonarchE, que avaliou o uso de abemaciclibe adjuvante, também utilizou, para definição de pacientes de alto risco, Ki-67 de 20% em pacientes com doença linfonodal¹². Já o estudo LUMINA, apresentado na ASCO de 2022, utilizou o valor menor que 13,25%, em conjunto com outros parâmetros, como critério de inclusão do estudo para a determinação de omissão de radioterapia adjuvante em pacientes com tumores luminais de baixo risco¹³.

>> RECEPTORES HORMONAIS

A determinação do status dos receptores hormonais (RH) é de fundamental importância na condução dos pacientes com câncer de mama. A expressão de RH está intimamente ligada com a história natural da doença. Tumores RH positivo tendem a apresentar recidivas mais tardiamente¹⁴ e para órgãos como ossos, tecidos moles e no trato reprodutivo e genital¹⁵.

A expressão de RH tem valor prognóstico, com os seus níveis estando positivamente relacionados a desfechos de sobrevida e de tempo para falha terapêutica, além de seu papel preditivo de resposta à endocrinoterapia¹⁶. O receptor de estrogênio (RE) alfa foi o primeiro e mais importante alvo isolado no tratamento do câncer de mama nos últimos 30 anos, sendo que a expressão de receptores de progesterona (RP) parece ser um fator prognóstico independentemente da expressão de RE, com tumores RE positivo e RP negativo apresentando pior prognóstico¹⁷.

O Colégio Americano de Patologistas (CAP) preconiza que¹⁸:

- Testes por imuno-histoquímica devem ser considerados positivos se apresentarem pelo menos 1% dos núcleos celulares corados com RE e/ou RP;
- Resultados de RE entre 1% e 10% devem ser reportados como positivos baixos, reconhecendo as limitações da literatura sobre a eficácia da endocrinoterapia nessa população;
- A utilidade da testagem de RP continua largamente prognóstica na população RE positivo;
- Pacientes diagnosticados com carcinoma ductal *in situ* (CDIS) devem ser testados para RE, sendo a testagem de RP opcional.

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

