

Câncer de mama: a visão do
ONCOLOGISTA
para residentes em
MASTOLOGIA

2ª edição

Drª. Aline Coelho Gonçalves

Coordenadora de ensino do Grupo de Mama

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Bruno Lemos Ferrari

Fundador e presidente do Conselho
Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Dr. Max Senna Mano

Líder nacional de câncer de mama

Câncer de mama: a visão do
ONCOLOGISTA
para residentes em
MASTOLOGIA

2ª edição

Dr^a. Aline Coelho Gonçalves

Coordenadora de ensino do Grupo de Mama

Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Bruno Lemos Ferrari

Fundador e presidente do Conselho
Administrativo do Grupo Oncoclínicas

Dr. Max Senna Mano

Líder nacional de câncer de mama

DOC

RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerente comercial

Sâmia Nascimento

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Heryka Nascimento e Lucas Barroso

Revisora

Camila Morais

Designers gráficos

Douglas Almeida, Mariana Moreira e Monica Mendes

Projetos Especiais

Bruno Aires e Thaís Novais

Gerentes de relacionamento

Fabiana Costa, Karina Magalhães e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Sabrina Silva e Viviane Telles

Câncer de mama: a visão do oncologista para residentes em Mastologia / Aline Coelho Gonçalves (coord.), Carlos Gil Moreira Ferreira, Bruno Lemos Ferrari e Max Senna Mano - Rio de Janeiro: DOC, 2021. 1ª edição - 188 p.

ISBN 978-65-87679-13-6

1. Medicina; 2. Saúde; 3. Oncologia; 4. Mastologia; 5. Câncer; 6. Mama; 7. Câncer de mama: a visão do oncologista para residentes em Mastologia. I. Gonçalves, Aline Coelho; II. Ferreira, Carlos Gil Moreira; III. Ferrari, Bruno Lemos; IV. Mano, Max Senna.

CDD-616-006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.



PREFÁCIO

O tratamento do câncer de mama evoluiu de forma a se tornar cada vez mais complexo e multidisciplinar em sua natureza. Em nosso país, muitos jovens especialistas praticarão fora de ambientes acadêmicos – ou seja, em consultórios privados e/ou clínicas de especialidades. Esse contexto cria certos desafios para o exercício da multidisciplinaridade na sua essência, visto que sua alma são as reuniões multidisciplinares – ambientes nos quais os profissionais se reúnem para discutir em tempo real as melhores condutas para os casos de seus pacientes. No entanto, vários avanços tecnológicos – como as reuniões virtuais, conteúdos de fácil acesso digital e outras ferramentas educacionais – podem ajudar a preencher esse vazio e, dessa forma, apoiar o pleno exercício da multidisciplinaridade.

Uma necessidade maior de opiniões de outros especialistas na nossa prática clínica diária, assim como a necessidade de uma engrenagem perfeita entre as várias modalidades terapêuticas empregadas no câncer de mama, têm ampliado as necessidades educacionais dos médicos – no sentido de aprendermos com os colegas de especialidades próximas um pouco mais sobre o trabalho deles. Entre as várias possibilidades de interação, destacamos as publicações abertas e de fácil acesso em meio digital – sendo este *e-book* um ótimo exemplo. A ideia de oncologistas transmitindo ensinamentos sobre seus tratamentos para mastologistas – assim como o processo inverso – é fascinante.

Esta publicação, sob a iniciativa e a coordenação da Dr^a. Aline Coelho Gonçalves e tendo como pilar um amplo apoio do Instituto Oncoclínicas, é uma obra primorosa, tanto em termos de conteúdo quanto de apresentação – praticamente um livro-texto, porém, apresentado de maneira mais prática e concisa. Os capítulos têm, como autores, especialistas renomados e vêm sendo atualizados anualmente.

Espero que a leitura desta obra corresponda às expectativas de todos em termos de benefícios educacionais para residentes de Mastologia, de Ginecologia e de Cirurgia Oncológica do nosso país.

Max S. Mano





APRESENTAÇÃO

Caros leitores, apresentamos a segunda edição do livro *Câncer de mama: a visão do oncologista para residentes em Mastologia*, projeto que nasce a partir da parceria da Dr^a. Aline Coelho Gonçalves e do Instituto Oncoclínicas e da sua preocupação em levar aos jovens mastologistas, por meio de uma linguagem didática, os conhecimentos sobre Oncologia.

A nova edição, atualizada e revisada, conta com temas que perpassam pela biologia molecular, pelas principais drogas no tratamento, pelos testes moleculares e pelos diversos tipos de tratamentos existentes, entre outros temas relevantes. Passa também pela Oncogenética e perpassa, ainda, pela história do câncer de mama: passado, presente e futuro.

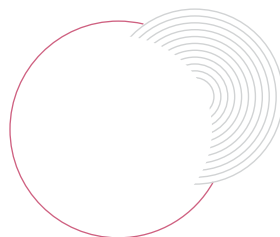
É um tratado, respeitando suas limitações, mas que mostra o avanço no tratamento do câncer de mama, além de instruir, didaticamente, os futuros mastologistas, para que juntos com os oncologistas decidam o melhor tratamento para os seus pacientes.

O livro, escrito pelos nossos especialistas e organizado pela Dr^a. Aline Coelho Gonçalves, tem como base o curso realizado anualmente pelo Instituto Oncoclínicas e difundido pelo Brasil, cujo intuito é atender a demanda dos residentes em Mastologia em conhecer um pouco mais sobre a Oncologia.

Dessa forma, entregamos mais um projeto que contribui para formar, informar, educar e instruir, levando sempre uma educação médica continuada de qualidade e com seriedade.

Boa leitura!

Eduardo Maluf
Professor, mestre em Educação
Agosto de 2022





SUMÁRIO

Biologia molecular do câncer de mama	9
Principais drogas no tratamento do câncer de mama	25
Carcinoma ductal <i>in situ</i> da mama	45
Tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama	53
Testes moleculares prognósticos e preditivos em câncer de mama ..	63
Tratamento adjuvante do câncer de mama	77
Tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo	89
Câncer de mama HER-2 <i>low</i>	99
Tratamento do câncer de mama metastático receptor hormonal positivo e HER-2 negativo	105
Tratamento do câncer de mama metastático triplo-negativo	115
Câncer de mama associado à gestação	125
Tratamento do câncer de mama em homens	135
Oncogenética e câncer de mama	143
Manejo de metástases de câncer de mama em SNC	159
Acompanhamento e cuidado de sobreviventes do câncer de mama ...	171
Princípios básicos de radioterapia mamária	183
Princípios básicos de pesquisa clínica: como interpretamos os estudos clínicos?	197
Princípios básicos da Oncologia Mamária de Precisão	207
Câncer de mama: passado, presente e futuro	225
Referências	235



01

Biologia molecular do câncer de mama



1. INTRODUÇÃO

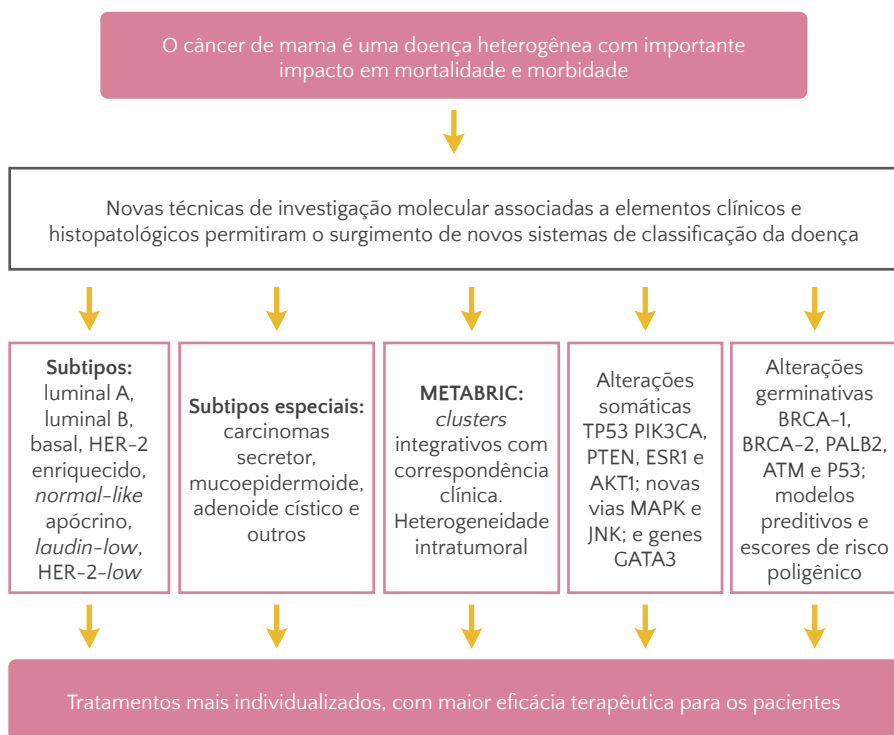
O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa, exibindo uma grande variedade de características clínicas, morfológicas e moleculares¹. Trata-se da neoplasia maligna de maior incidência entre mulheres no mundo, representando 24,2% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhões de casos novos. É a quinta causa de morte por câncer em geral (626.679 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres². No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões. Para 2020, foram estimados 66.280 casos novos, o que representava uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres³.

As classificações tradicionais para o câncer de mama incluem avaliação histopatológica e estadiamento clínico e são usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes. Nos últimos anos, contudo, houve um progresso exponencial na análise molecular, com profundas implicações para a nossa compreensão da biologia do câncer de mama e, consequentemente, da sua classificação. Existem agora modelos de classificação taxonômica e clínica baseados em alterações genômicas, para a categorização molecular do câncer de mama, incluindo o desenvolvimento de assinaturas prognósticas e preditivas, que permitem a individualização do tratamento⁴, bem como a identificação de mutações, o que pode orientar o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático.

Iniciativas recentes de análise molecular em grande escala conduzidas por consórcios, como o International Cancer Genome Consortium (ICGC), The Cancer Genome Atlas (TCGA) e o Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium (METABRIC), para catalogar alterações somáticas e perfis de expressão gênica, refletem o extenso trabalho realizado com o objetivo de refinar as classificações tradicionais usadas para orientar o manejo clínico e cirúrgico dos pacientes.

Neste capítulo, revisamos de forma breve o estado atual das classificações moleculares do câncer de mama, incluindo os subtipos histológicos especiais e suas inserções na prática clínica. A figura 1 faz um sumário dos tópicos abordados neste capítulo.

Figura 1. Cenário atual do câncer de mama



Fonte: Elaborado pelos autores.

2. SUBTIPOS MOLECULARES INTRÍNSECOS DO CÂNCER DE MAMA

Os subtipos moleculares intrínsecos do câncer de mama surgiram como resultado dos trabalhos de Perou *et al*⁵ e Sørli *et al*⁶ há cerca de duas décadas por meio da análise de expressão gênica em carcinomas de mama. De forma breve, esses estudos analisaram, por meio da metodologia *microarrays*, a expressão dos genes mais ativamente transcritos. Genes que tiveram expressão mais semelhante entre duas amostras do mesmo paciente *versus* aqueles que variaram entre os tumores de diferentes pacientes foram selecionados para serem utilizados para a classificação hierárquica. Com esses critérios, um total de cerca de 550 genes foi identificado e chamado de “lista de genes intrínsecos”, porque esses genes refletiriam o fenótipo de tumores individuais.



O agrupamento hierárquico com base nos padrões de expressão desses genes em todas as amostras revelou dois *clusters* principais, estratificando, principalmente, de acordo com o status (positivo ou negativo) do receptor de estrogênio (RE) e um total de cinco *subclusters*, chamados de subtipos moleculares intrínsecos, evidenciando a correlação com a evolução clínica da doença.

Dentro dos cinco subtipos intrínsecos, o maior *cluster* é dominado por tumores RE positivos, os quais têm frequentemente dois *subclusters*, ambos dominados pela expressão de genes normalmente expressos por células epiteliais lumbais da mama (então chamados de cânceres lumbais da mama). Um desses *subclusters* foi denominado de luminal B, por exibir geralmente uma maior expressão de genes envolvidos com proliferação celular. Outro, em contrapartida, foi denominado de luminal A.

O segundo *cluster* principal é enriquecido para tumores RE negativos. Esse *cluster* tem dois *subclusters*. Um desses é representado por carcinomas de mama triplo-negativos, mostrando expressão de genes típicos de célula mioepitelial ou basal, como as citoqueratinas basais, e assim foram denominados como tumores do tipo basal ou *basal-like*. O segundo *subcluster* é frequentemente dominado por alta expressão de genes relacionados com o gene HER-2 e suas vias moleculares (chamados de HER-2 enriquecidos).

O quinto *subcluster* dos subtipos intrínsecos é representado por tumores que tiveram expressão gênica semelhante aos padrões encontrados em amostras de tecido mamário normal e foi, assim, chamado de *normal-like*. Números estudos subsequentes demonstraram que esse *subcluster* constitui um artefato de análise por *microarrays*, dado que simplesmente constitui um grupo de tumores cujas amostras continham uma quantidade substancial de tecido mamário normal.

Posteriormente, dentro dos tumores RE negativos dos subtipos intrínsecos do tipo basal ou *basal-like* e HER-2 enriquecido, outros subtipos surgiram, incluindo tumores com claudina baixa (*claudin-low*), dos quais 60% a 70% são de imunofenótipo triplo-negativo⁷, e o subtipo apócrino molecular, caracterizado pela expressão do receptor de andrógeno, pela ativação da via do receptor de andrógeno e pelo desfecho clínico insatisfatório^{8,9}.

Mais recentemente, o câncer de mama triplo-negativo foi subclassificado em seis subtipos (tipo basal I, tipo basal II, mesenquimal, mesenquimal *stem-like*, imunomodulador e receptor de andrógeno luminal)¹⁰ ou em quatro subtipos

(receptor de andrógeno luminal, mesenquimal, imunossuprimido tipo basal e imunoativado do tipo basal)¹¹. Estudos subsequentes demonstraram que o número de subtipos moleculares de tumores triplo-negativos é provavelmente quatro, dado que o subtipo mesenquimal *stem-like* constitui apenas amostras com uma quantidade desproporcional de células estromais, enquanto o subtipo imunomodulador apenas representava tumores triplo-negativos, nos quais a quantidade de células inflamatórias era muito grande¹². Essas subclassificações suscitam a possibilidade de correspondência de subtipos da doença com terapias direcionadas específicas¹³. Além disso, a classificação de seis subtipos mostrou estar associada com respostas distintas à quimioterapia neoadjuvante¹⁴.

Em outro experimento, METABRIC usou uma abordagem combinada para a descoberta de *clusters*. Genes cuja expressão em tumores estava na condição *cis* (situação na qual em um cromossomo existem apenas alelos dominantes – AB –, enquanto no outro encontramos apenas alelos recessivos – ab) por alterações recorrentes no número de cópias (CNAs), os quais, por definição, enriquecem para *drivers* genômicos (oncogenes, aqueles cuja superexpressão está associada com ganhos e com amplificações do número de cópias, e tumores genesupressores, aqueles cuja subexpressão está associada com a perda do número de cópias), foram identificados pela primeira vez usando uma análise de expressão modificada quantitativa de *trait loci*. Esses genes em *cis* foram, então, usados para agrupar os tumores em grupos, chamados de *clusters* integrativos¹⁵. A análise classificou os tumores em dez subtipos (*clusters* integrativos). De forma sucinta, esse experimento evidenciou que seis dos *clusters* integrativos (1, 2, 3, 6, 7 e 8) são dominados por amostras dos subtipos luminal A e luminal B, definidas pelo PAM50. As amostras no *cluster* integrativo 5 são RE positivas e RE negativas, e as alterações genômicas são dominadas pela amplificação de alto nível em 17q, centralizando e incluindo o gene HER-2. O grupo dominado por amostras RE negativas foi o *cluster* integrativo 10, englobando tumores com várias CNAs, afetando a maioria dos cromossomos.

Em conjunto, esses experimentos demonstram que, independentemente de qual nível molecular é analisado, os carcinomas de mama podem ser estratificados em distintos subtipos de forma significativa em termos de biologia e de aspectos clínicos. Em particular, esses estudos demonstraram que o transcriptoma dos tumores RE positivos é fundamentalmente diferente do transcriptoma dos carcinomas mamários RE negativos e que,



entre os tumores com RE positivo, o nível de expressão dos genes relacionados à proliferação não apenas determina subgrupos, mas também o prognóstico desses pacientes. Enquanto tumores luminais A têm baixa expressão de genes relacionados à proliferação e bom prognóstico, tumores luminais B têm alta expressão de genes relacionados à proliferação e ao prognóstico mais adverso¹⁶.

3. ASSINATURAS GENÔMICAS

O câncer de mama é heterogêneo em nível molecular, com diferentes padrões de expressão gênica levando a diferenças de comportamento e prognóstico¹. Nos últimos anos, tem havido um esforço considerável para caracterizar e classificar o câncer de mama em nível molecular, a fim de adequar o tratamento de maneira eficaz. No entanto, devido às restrições de tempo e de custo, na grande maioria dos sistemas de saúde, a classificação molecular substituta do câncer de mama ainda é amplamente baseada na avaliação imuno-histoquímica de biomarcadores (RE, receptor de progesterona, HER-2 e Ki-67).

A análise de padrões globais de expressão gênica (especialmente de genes envolvidos na regulação da proliferação e em outros aspectos importantes do comportamento celular, como a invasão) resultou na identificação de subtipos moleculares intrínsecos de relevância biológica e clínica e de assinaturas genômicas preditivas de resultado ou de resposta à terapia, que podem contribuir para decisões terapêuticas. As assinaturas genômicas podem contribuir para a decisão sobre tratamentos após a cirurgia, especialmente a indicação de quimioterapia. No entanto, salienta-se que essas assinaturas não substituem a avaliação médica multidisciplinar.

Várias plataformas baseadas na expressão de genes foram desenvolvidas e estão comercialmente disponíveis, tais como Oncotype DX¹⁷, MammaPrint¹⁸, Breast Cancer Index (BCI)¹⁹, PAM50²⁰ e EndoPredict²¹, sumarizadas na tabela 1. Essas plataformas têm sido implementadas no ambiente clínico para ajudar os médicos a decidirem quais pacientes não teriam necessidade de receber quimioterapia. Essas assinaturas de genes de primeira geração são compostas de listas de genes diferentes. Todas identificam conjuntos de pacientes com câncer de mama com bom ou mau prognóstico com base nos níveis de expressão de genes em geral associados à proliferação celular^{22,23}. Além disso, essas assinaturas têm seu maior poder discriminatório na doença RE

positiva. O valor prognóstico das assinaturas genômicas em tumores RE negativos é limitado, uma vez que mais de 95% dos tumores RE negativos têm altos níveis de expressão de genes relacionados à proliferação. Atualmente, o valor prognóstico oferecido por essas assinaturas genômicas tem sido considerado ser complementar às informações prognósticas fornecidas por parâmetros clínicos patológicos clássicos²⁴ e algumas têm recebido grande aceitação pelas comunidades médica e de pesquisa²⁵.

Tabela 1. Sumário de algumas assinaturas genômicas disponíveis

	EndoPredict	MammaPrint	BCI	Oncotype Dx	PAM50
Genes	8	70	7	21	50
Tipo de amostra	FFPE	FFPE ou fresco-congelado	FFPE	FFPE	FFPE
Evidência clínica prospectiva	Não	Sim (Mindact)	Não	Sim (TAILORx)	Não
Cenário clínico de uso para decisão terapêutica	Câncer de mama RE positivo HER-2 negativo; usado para prever o risco de recorrência distante do câncer de mama	Estima o risco de recorrência como alto ou baixo, com o objetivo de evitar quimioterapia	Estima o risco de o câncer de mama RE positivo e HER-2 negativo recidivar após cinco anos	Estima o risco de recorrência em doença inicial RE positivo e HER-2 negativo	Usado para tomar decisões sobre tratamento baseado no risco de recorrência de câncer RE positivo e HER-2 negativo

VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:

<http://ocacademia.com>

