

CAPÍTULO 4

PATOLOGIA NA ONCOLOGIA DE PRECISÃO

Leonard Medeiros da Silva

Patologista na OC Precision Medicine – Grupo Oncoclínicas, São Paulo

Jorge Sérgio Reis-Filho

Departamento de Patologia, Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
Nova Iorque, Estados Unidos

Introdução

O conceito de “Oncologia de Precisão” envolve a gestão racional da terapia oncológica associada às características biomoleculares únicas do paciente e de sua doença. Representa uma inovação disruptiva em cuidados médicos que têm sido, historicamente, amplamente baseados em uma jornada multidisciplinar tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento da doença. No centro desta jornada, evidenciamos a análise do tumor do paciente no laboratório de patologia e, com base nos resultados, a implementação de uma estratégia terapêutica direcionada para as características específicas do tumor¹. Entre as características tumorais avaliadas, ressaltamos as análises de biomarcadores tumorais relacionados às terapias tradicionais (hormonioterapia, quimioterapia), terapias-alvo e imunoterapia, as quais fazem parte da jornada do tecido tumoral no laboratório de patologia no sentido de permitir um diagnóstico preciso e um tratamento assertivo¹.

O envolvimento de patologistas nesta jornada é essencial, porque eles são capazes de integrar os requisitos pré-analíticos deste processo com os achados histopatológicos e a informação clínica, influenciando em última instância decisões de tratamento para pacientes com câncer. Neste capítulo, articulamos a visão de que o patologista no século XXI não pode ser apenas o especialista que guia as mãos dos cirurgiões no tratamento local de pacientes com câncer, mas também o especialista que guia os oncologistas nas decisões sobre terapia sistêmica. Portanto, o objetivo deste capítulo é fornecer sugestões sobre como o diagnóstico integrado do câncer e a entrega de resultados de testes moleculares podem ser otimizados com base nas necessidades e nos recursos disponíveis nas instituições, colocando a jornada do tecido tumoral sob a liderança de patologistas².

O papel do patologista

A Oncologia de Precisão está proporcionando aos patologistas a oportunidade única de ganhar um novo papel, de importância central, no processo de tomada de decisão terapêutica, além de uma participação como um dos principais atores da tradução da descoberta de biomarcadores em aplicação clínica. Para assumir o papel necessário na integração genômica, os patologistas necessitam:

- Estar treinados com a capacidade de interpretar dados moleculares e explorar tecnologias moleculares;
- Desejar expandir seus horizontes para outras disciplinas científicas, como a Bioinformática, a Biologia Computacional e a Inteligência Artificial.

No entanto, ao abraçar o futuro, os patologistas treinados em interpretação de técnicas moleculares não devem subestimar o valor da histopatologia tradicional, a fim de fornecer um diagnóstico morfomolecular abrangente. Além disso, a adoção de tecnologias de ponta não deixa de oferecer uma miríade de desafios. As questões pré-analíticas e analíticas, as quais provaram ser de suma importância na incorporação de técnicas, como a imuno-histoquímica na patologia diagnóstica, devem ser abordadas a fundo a fim de integrar eficientemente o estudo molecular no fluxo de trabalho da patologia².

Cenário atual da avaliação molecular das amostras tumorais

O câncer e outras doenças são inerentemente heterogêneos. A avaliação molecular é usada com diversos objetivos:

- Subclassificar os pacientes em grupos mais homogêneos de acordo com implicações prognósticas;
- Identificar uma terapia direcionada disponível para um subgrupo de pacientes;
- Aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade do tratamento;
- Diminuir os custos do atendimento e consequente impacto no sistema de saúde;
- Aumentar o valor na prestação de cuidados de saúde de forma integral.

O rápido desenvolvimento de plataformas de análises moleculares robustas durante as últimas duas décadas tem aumentado constantemente a velocidade e a precisão do teste molecular, diminuindo custos operacionais e acelerando a absorção generalizada de tal prática. Tecnologias como o NGS para ácidos nucleicos (DNA/RNA) e a espectrometria de massa para proteínas, antes residindo exclusivamente no domínio de pesquisa acadêmica, transportaram-se rapidamente para a arena do atendimento clínico. Em paralelo, o recente aumento da disponibilidade de tecnologias moleculares complexas e de serviços de análise acelerou a demanda por análises moleculares de amostras tumorais. Os resultados dos testes moleculares, dessa forma, passaram a guiar a tomada de decisão clínica e o uso apropriado de terapias, como discutido em capítulos anteriores.

Para muitas doenças, a avaliação de diagnóstico, de prognóstico e/ou de marcadores moleculares preditivos tornou-se procedimento padrão (tabela 1), sendo encorajado ou ditado pelas diretrizes do College of American Pathologists (CAP), da American Society of Clinical Oncology (ASCO), do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Society for Medical Oncology (ESMO). Análises de amostras de sangue para testes de DNA e RNA tumorais circulantes, que se tornaram conhecidos como “biópsia

líquida”, estão se movendo rapidamente para uso clínico e estão atualmente sob investigação para uma ampla variedade de aplicações de tomada de decisão. Diretrizes para o teste de DNA tumoral circulante em pacientes com câncer foram recentemente desenvolvidas pelo CAP, pela ASCO e pela ESMO.

Tabela 1. Exemplos de tipos tumorais e possíveis alterações gênicas pesquisadas para execução da Oncologia de Precisão

Gene	Alterações gênicas/Biomarcadores relevantes
Câncer de pulmão não escamoso, não pequenas células (CPNPC)	EGFR (éxons 18-21 mutação/deleções, mutação, T790M); fusões de ALK e ROS1, amplificações e mutação de MET; mutação de KRAS; mutação e amplificações de ERBB2; fusões de RET; mutação de BRAF; fusões de NTRK; expressão de PD-L1; mutações que causam resistência terapêutica
Adenocarcinoma colorretal	Mutação de KRAS, NRAS e BRAF; instabilidade de microssatélite/deficiência no sistema de reparo (MSI/dMMR)
Câncer de mama	Amplificação de ERBB2; mutação de PIK3CA; expressão de RE/RP; mutação germinativa de BRCA1 e BRCA2; expressão de PD-L1; Oncotype Dx; mutações que causam resistência terapêutica (ESR1 no contexto de inibidores da aromatase)
GIST	Mutação de KIT e PDGFRA
Melanoma	Mutação de BRAF, CDKN2A e KIT
Adenocarcinoma pancreático	Mutação de BRCA1 e BRCA2 (somática e germinativa)
Neoplasias cerebrais	Mutação de IDH1 e IDH2; codeleção 1p/19q; metilação do promotor MGMT
Câncer gástrico	MSI/dMMR; amplificação de ERBB2; expressão de PD-L1
Câncer de próstata	Mutação de BRCA1 e BRCA2 (somática e germinativa); mutação de ATM (germinativa)
Câncer de endométrio	MSI/dMMR; mutação de TP53; mutação de POLE
Câncer de ovário	Mutação de BRCA1 e BRCA2 (somática e germinativa); mutação de ATM; mutação de BRIP1; mutação de CHEK2; mutação de PALB2; mutação de RAD51C e RAD51D
Câncer de tireoide	Mutação de BRAF e RAS; mutação do promotor hTERT

Exemplos da transformação na prática da patologia através da integração de testes moleculares incluem a propedêutica do câncer de pulmão, na qual o status dos genes EGFR, ALK, ROS1 (e, mais recentemente, de MET, KRAS, ERBB2, RET e BRAF) e a expressão de PD-L1 devem ser avaliados em pacientes com câncer de pulmão³. Outro exemplo que epitomiza essa transformação está na análise de pacientes com câncer colorretal, considerados elegíveis para terapia antireceptor do fator de crescimento epidérmico (anti-EGFR), os quais devem submeter-se a testes mutacionais de genes da família RAS. Além disso, uma abordagem de triagem universal consistindo em *mismatch repair deficiency* e teste de instabilidade de microssatélites (dMMR/MSI) devem ser realizados em todos os pacientes com câncer colorretal, a fim de identificar portadores de mutação dos genes de reparo (MMR), famílias com síndrome de Lynch e/ou pacientes que podem se beneficiar de regimes de imunoterapia³.

No contexto do câncer de mama, as mudanças ocorreram até o presente através da integração de marcadores moleculares vindos de múltiplos testes, incluindo sequenciamento dos genes BRCA1 e BRCA2, marcadores imuno-histoquímicos e testes de RNA. Na verdade, a classificação histopatológica tem sido paulatinamente substituída por uma classificação molecular, com base na avaliação do índice de proliferação Ki-67, status do receptor de estrogênio/progesterona e amplificação de HER2, que foram expandidos pela análise da mutação de BRCA1, BRCA2 e PIK3CA em tumores HER2-negativos e estrogênio positivos. Mais exemplos de biomarcadores moleculares preditivos testados rotineiramente em ambientes clínicos incluem os seguintes: KIT/PDGFRA em tumores estromais gastrointestinais, BRAF/NRAS/KIT em melanoma avançado e IDH1, codeleção 1p/19q e metilação do promotor MGMT em neoplasias cerebrais.

A importância do controle pré-analítico das amostras

Como o uso de dados moleculares de pacientes continua a expandir-se, a necessidade para resultados de testes necessários na prática clínica aumentou exponencialmente nos últimos dez anos⁴⁻⁶. A precisão de um resultado de teste molecular pode afetar o gerenciamento do paciente de várias maneiras. Resultados falso-positivos ou falso-negativos podem gerar efeitos significativos, e até mesmo catastróficos (figura 1) no tratamento e prognóstico do paciente, além de impactar economicamente os sistemas de Saúde públicos e privados⁴⁻⁶. Por exemplo, estima-se que resultados falso-positivos e falso-negativos do teste HER2 isoladamente afetam aproximadamente 12 mil pacientes com câncer de mama anualmente, resultando em um total de quase US\$1 bilhão em termos de custos sociais e econômicos⁷. Assim, um esforço significativo deve ser feito para garantir a precisão dos resultados dos testes gerados no laboratório de patologia.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

