

A utilização da dose de radiação genomicamente ajustada (GARD) para tratamento de câncer de mama triplo-negativo – uma revisão da literatura

The use of the genomically adjusted radiation dose (GARD) for treatment of triple-negative breast cancer – a literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-321

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Francine Aparecida Sedorko Severiano

Pós-graduação em Medicina Nuclear e Radioterapia - FICA
Faculdades Integradas Camões

Rua Líbero Badaró, 547 - Bairro Uvaranas - Ponta Grossa – PR, CEP 84032-150

E-mail: fsedorko@hotmail.com

Laura Fernanda Rückel

Pós-graduação em Docência do Ensino Superior - UCDB
Faculdades Integradas Camões

Rua Agostinho Angelo Trevisan, 582 apto 15B – Uberaba - Curitiba-PR, CEP 81560-280

E-mail: lauraruckel@yahoo.com.br

Paulo Roberto Prevedello

Especialização Docência do Ensino Superior - Estácio
Faculdades Integradas Camões

Rua Desembargador Otávio do Amaral - 1377 - Mercês - Curitiba PR, CEP 80710-620

E-mail: pauloprevedello@gmail.com

Letícia Costa Brambilla Powrosnek

Mestre em Ciências – UTFPR
Faculdades Integradas Camões

Rua Luiz Gallieri, 330 sobr 07 – Uberaba – Curitiba-PR, CEP 81560-340

E-mail: leticiacbp@gmail.com

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres, sendo o câncer de mama triplo-negativo o tipo mais agressivo e com altas taxas de mortalidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde, mais de 60% dos pacientes com câncer são submetidos à radioterapia em alguma fase do tratamento. Novas tecnologias têm se mostrado promissoras na radioterapia, com equipamentos que garantem a precisão de entrega da dose de radiação, além de testes genômicos, realizados antes do tratamento, possibilitando relacionar a radiosensibilidade com a dose de prescrição individualmente para cada paciente, modelo chamado da Dose da Radiação Genomicamente Ajustada (GARD). A utilização de protocolos radioterápicos de Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) com Radioterapia Guiada por Imagens (IGRT) e GARD pode mudar o prognóstico das pacientes acometidas pelo câncer de mama triplo negativo, diminuindo a toxicidade do

tratamento e com isso aumentando a qualidade e expectativa de vida. Utilizou-se uma revisão sistemática qualitativa para obtenção de artigos selecionados na base de dados Scielo e Google Acadêmico, por meio dos buscadores: radioterapia mamária, câncer de mama, BCTN, GARD, entre. Conclui-se as vantagens desse tratamento inovador, visto que cada organismo reage diferente aos tratamentos, e desta forma individualizada a dose pode ser calculada de maneira ideal para cada paciente.

Palavras-chave: Radioterapia, Triplo-negativo, Câncer de mama, GARD.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common neoplasm among women, with triple-negative breast cancer being the most aggressive type and with high mortality rates. According to the World Health Organization, more than 60% of cancer patients undergo radiotherapy at some stage of treatment. New technologies have shown promise in radiotherapy, with equipment that guarantees the precision of delivery of the radiation dose, in addition to genomic tests, carried out before treatment, making it possible to relate the radiosensitivity with the prescription dose individually for each patient, a model called the Dose of Genomically Adjusted Radiation (GARD). The use of radiotherapy protocols of Modulated Intensity Radiotherapy (IMRT) with Image Guided Radiotherapy (IGRT) and GARD can change the prognosis of patients affected by triple negative breast cancer, reducing the toxicity of the treatment and thereby increasing the quality and expectation of life. A qualitative systematic review was used to obtain selected articles from the Scielo and Google Scholar databases, using the search engines: breast radiotherapy, breast cancer, BCTN, GARD, among others. It concludes the advantages of this innovative treatment, since each organism reacts differently to the treatments and in this individualized way the dose calculated in an ideal way for each patient.

Keywords: Radiotherapy, Tripe Negative, Breast cancer, GARD.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete as mulheres no mundo todo e ele pode ser classificado em diferentes tipos. O mais agressivo é o câncer de mama triplo negativo que apresenta grande potencial metastático e possui o pior prognóstico. De acordo com a classificação molecular do câncer de mama, é possível estudar cada grupo e suas características específicas relacionando o tipo e qual será a melhor opção de tratamento (GABRIEL et al, 2017, POWROSNEK, 2019).

A radioterapia é comumente escolhida para tratamento desse tipo de doença, utilizando a radiação ionizante para controlar o crescimento do tumor com a menor toxicidade possível, porém seus protocolos para controle de doença subclínica foram estabelecidos na década de 60 com abordagem de campos únicos e uniformes (one-size-fits-all). Vários estudos vêm sendo desenvolvidos para identificar biomarcadores que

possam prover um índice de radiosensibilidade do tumor e tecidos saudáveis para cada paciente antes do tratamento (AZRIA, ROSENSTEIN, 2020).

Com a nova era da medicina de sequenciamento do genoma humano foi possível desenvolver testes específicos em células tumorais. No caso do câncer de mama triplo negativo, foi desenvolvido um teste no gene 10 associado ao índice de radiosensibilidade combinado com um modelo linear quadrático de dose e fracionamento. Surgiu a proposta do uso da dose de radiação genomicamente ajustada (GARD), a fim de identificar a imprecisão biológica dos esquemas de dosagem tradicional de radioterapia que podem resultar em sobredosagem ou subdosagem para a maioria dos pacientes submetidos a esta modalidade terapêutica. Com GARD a dose de radiação planejada é adequada para cada paciente, de forma individualizada, caracterizando assim as diferenças biológicas de cada indivíduo, podendo ser utilizado como uma espécie de biomarcador. (AHMED et al, 2019).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a segunda neoplasia que mais acomete mulheres no Brasil. As células acometidas pela doença se multiplicam desordenadamente e formam o tumor. Existem vários tipos de câncer de mama, por isso, a doença pode evoluir de diversas formas. Algumas se desenvolvem rápido, outras lentamente, dependendo de cada tumor (INCA, 2021).

Para a célula se tornar cancerosa, são necessárias dezenas de alterações em sequência no DNA (ácido desoxirribonucleico), portanto uma única mutação genética, de uma forma geral, não vai fazer com que o indivíduo tenha câncer. A maioria dos cânceres é curável se for tratada antes de progredir para a fase da metástase (THULER, 2011).

São vários os fatores de risco para o câncer de mama, os mais consideráveis são idade acima de 50 anos, fatores genéticos (mutações dos genes BRCA1 e BRCA2), fatores hereditários, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo, fatores ambientais e comportamentais (INCA, 2021).

2.2 A CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Segundo POWROSNEK, 2019, a classificação molecular do câncer de mama torna possível estudar o perfil de expressão gênica, através de microarranjos de DNA. Se

subdividem em 5: Luminal A, Luminal B, Superexpressão de HER2, basal e normal like, cada grupo tem suas características específicas:

- Luminal A: Estrogênio (RE) positivo e HER2 negativo. Se caracteriza por ter alta expressão de genes de células epiteliais luminais. Este fenótipo apresenta um melhor prognóstico e resposta terapêutica com antiestrogênicos.
- Luminal B: RE positivo, HER2 positivo. Baixa ou moderada expressão de genes expressos pelas células epiteliais. Relacionando a uma alta frequência de recidiva tumoral.
- Superexpressão de HER2: RE negativo e HER2 positivo, superexpressão de uma das moléculas da família dos receptores. A amplificação do oncogene HER2, juntamente com sua superexpressão de proteína é usada como biomarcador prognóstico. Tumores desse tipo apresentam boas respostas a drogas, pois bloqueiam a atividade do HER2.
- Basal: RE negativo e HER2 negativo, expressão de diversos genes, nas células progenitoras ou basais/mioepiteliais. Alta frequência em mutações genéticas, entre os genes BRCA1, associado a pior prognóstico, não possui alvo terapêutico. Tratamento com drogas não apresenta resposta, nem antiestrogênicos com anticorpo monoclonal anti-HER2.
- Normal like: alta expressão de genes, expressos por tecido adiposo e outros tipos celulares não epiteliais. Demonstram alta expressão de genes epiteliais basais e baixa expressão para genes do epitélio luminal (POWROSNEK, 2019).

2.3 TRATAMENTO

O tratamento desta doença pode ser através da radioterapia, hormonioterapia, quimioterapia, ou remoção cirúrgica do tumor. A quimioterapia e a hormonioterapia estão associados a uma alta incidência de efeitos colaterais, comprometendo a qualidade de vida da paciente (GABRIEL et al, 2017).

A radioterapia utiliza radiação ionizante e tem como objetivo proporcionar um controle no crescimento tumoral com a menor taxa de complicação possível (AZRIA, ROSENSTEIN, 2020). Ela é capaz de interagir com as células de duas formas diferentes. Em 30% dos casos ao interagir com as células causam a ruptura da dupla hélice do DNA causando a apoptose celular, forçando a célula cancerígena desacelerar o seu ritmo de crescimento. Nos outros 70% a radiação ao interagir com as moléculas de água de uma

célula, produz radicais livres e gera a quebra simples da fita de DNA, provocando mutação genética (PRANDI, 2020).

Divide-se em duas modalidades: a braquiterapia, na qual a fonte de radiação está próxima do tumor; e a teleterapia, na qual a fonte fica distante do volume alvo. Dentro da teleterapia pode-se utilizar técnicas como radioterapia conformacional, radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radiocirurgia estereotáxica e intra-operatória (GABRIEL et al, 2017).

Técnicas avançadas em radioterapia são a IMRT e a radioterapia por imagem guiada (IGRT), que proporcionam uma melhor homogeneidade biológica, a entrega da dose diretamente no volume alvo, consequentemente reduzindo doses mais altas em órgãos de risco que estão perto da mama, como o coração e os pulmões. Infelizmente essas técnicas apesar de vantajosas, nem sempre estão disponíveis devido ao seu alto custo (ARISTEI et al, 2021).

O câncer de mama é amplamente indicado ao tratamento com radiação ionizante, porém o prognóstico irá diferenciar na agressividade tumoral. Segundo a NBR 10.520, o câncer de mama triplo-negativo (TNBC), é o subtipo mais agressivo, necessitando de terapia eficaz para pacientes acometidas pela doença. O estudo foi sobre uma mulher de 48 anos, em Milão, com histórico familiar de câncer. Após ser diagnosticada com TNBC foi submetida a quadrantectomia e dissecação axilar. Realizou cirurgia e foi tratada com imunoterapia, quimioterapia e radioterapia, com dose diária de 2 Gy. Após a radioterapia apresentou uma toxicidade grau 3, que ao longo do tempo amenizou. Segundo a pesquisa, a paciente está viva e livre de doenças, mesmo sendo necessário mais estudo a respeito, o tratamento concomitante anti-PDL e radioterapia se mostrou promissor.

Quando se fala em TBCN, acredita-se que a radioterapia consegue melhorar o controle loco regional, pós cirurgia conservadora ou mastectomia, impactando positivamente na taxa de sobrevida dos pacientes de alto risco. Na TNBC de diferentes tipos e classificações a terapia direcionada pode aumentar a dose da radiação, para aumentar a taxa de controle local, reduzindo metástases (HE et al, 2018).

YAO et al, em 2019, realizou pesquisa com objetivo de esclarecer a influência da radioterapia na sobrevida de pacientes com TNBC pós cirurgia, comparando as que foram submetidas a radioterapia e as que não receberam a radioterapia depois da cirurgia. Foram 22.802 pacientes, 10.905 foram submetidas a radioterapia após cirurgia e 11.897 não receberam radioterapia. Comparando as pacientes que não foram irradiadas, apresentaram maior proporção de tamanho do tumor. Já as que passaram por radioterapia

tiveram uma taxa maior de sobrevida. Como conclusão, a radioterapia adjuvante se mostrou eficaz no tratamento de pacientes com TNBC, contribuindo para que futuramente esse método possa ser mais uma opção de tratamento.

Em 2020, HO et al, estudaram a eficácia e segurança da inibição da proteína 1 de morte celular programada associada ao uso de radioterapia em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático. Foram analisados 17 pacientes com idades entre 37 a 73 anos, que realizaram radioterapia concomitante com quimioterapia. Oito pacientes faleceram devido à progressão da doença, antes da semana 13. Dentre as 9 mulheres avaliadas, apresentaram toxicidade 1 e 2, eventos adversos atribuídos a quimioterapia. Após os tratamentos, o uso combinado foi considerado seguro e promissor, porém ainda são necessários mais estudos.

2.3.1 Dose de radiação genomicamente ajustada (GARD)

A radioterapia é prescrita com base em um protocolo de campo único e uniforme (*one-size-fits-all*), com fracionamento em várias semanas. Esta abordagem foi desenvolvida há mais de cem anos e as doses padrão para o controle de doença subclínica em 50, 60 e 70 Gy (Gray) foram determinadas na década de 60 com base nos modelos de probabilidade de controle tumoral (TCP) (SCOTT et al, 2021). Esses protocolos variam de acordo com o sítio e a histologia tumoral, porém eles não avaliam diferenças biológicas individuais de radiosensibilidade da região que será irradiada (células tumorais e sadias) do paciente para cada tipo de câncer (AZRIA, ROSENSTEIN, 2020).

O sequenciamento do genoma humano abriu caminho para uma nova era de precisão na medicina, a qual visa que o tratamento certo será entregue ao paciente certo no momento certo. A radioterapia adjuvante está bem estabelecida para o câncer de mama e os conjuntos de dados de expressão gênica da malignidade mamária estão disponíveis para o público. Os testes genômicos, tornaram-se ferramentas úteis para o prognóstico e definição do plano terapêutico, particularmente para a terapia sistêmica. Vários estudos foram desenvolvidos nos últimos anos para avaliar a forma de tratamento radioterápico da mama. Ensaios que omitiram a radiação em pacientes classificados como favoráveis apresentaram altas taxas de recidiva tumoral e nos pacientes que receberam radioterapia houve o entendimento que podem ter recebido sobredosagem ou subdosagem. Com esses resultados, esforços estão em andamento para adaptar o tratamento adjuvante ao subtipo biológico do paciente no câncer de mama (AHMED et al, 2018; SCOTT, TORRES-ROCA, 2020).

Um dos estudos realizados com 2.200 pacientes verificou que o índice de radiosensibilidade (RSI) e uma assinatura da expressão gênica (gene 10) prediz os resultados produzidos em pacientes submetidos a radioterapia. A ideia é utilizar uma abordagem que personalize a dose de radiação integrando RSI no modelo linear quadrático de dose e fracionamento (AHMED et al, 2016). Em 2019 AHMED et al publicaram um estudo onde combinaram o RSI com um modelo que pudesse ser utilizado para determinar o efeito da dose no tumor e nos tecidos normais para determinar uma nova dose de radiação personalizada, o método ficou conhecido como Dose de Radiação Ajustada Genomicamente (GARD).

“GARD é a primeira oportunidade para uma aproximação personalizada genomicamente conduzida na radioterapia. Nossa pesquisa encontrou que os valores de GARD são mais baixos para aqueles tumores que são mais resistentes à radiação e mais altos para aqueles mais radiosensíveis” (TORRES-ROCA, 2020).

Em 2021, SCOTT et al, publicaram análises e forneceram a primeira proposta de escala para uma dose ótima de radioterapia individualizada para paciente portadora de neoplasia maligna da mama triplo negativo, variando entre 30 a 76 Gy, enquanto que o padrão é prescrever 60 Gy.

A Comissão de Oncologia Lancet identificou GARD como um candidato a biomarcador por personalizar a radioterapia, e a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer identificou os dados apresentados de RSI/GARD como uma prioridade em estudos de fase 3 (SCOTT et al, 2021).

Vários estudos estão em desenvolvimento para identificar biomarcadores que possam prover um indicador de radiosensibilidade de tecidos malignos e não malignos para cada paciente antes do tratamento (AZRIA, ROSENSTEIN, 2020).

Estudo em 5 centros europeus realizou a análise de 58 pacientes que foram submetidas a cirurgia de conservação de mama e radioterapia adjuvante, mais 55 pacientes tratadas com radioterapia adjuvante, a fim de determinar a dose de radiação genomicamente ajustada para modelar os efeitos da dose de radiação. Constatou-se que com o GARD é possível customizar a dose, se adequando as características genômicas de cada tumor, sendo possível assim individualizar a dosagem na radioterapia. Constatou-se que a dose de radioterapia com GARD se associa com controle local (AHMED et al, 2019).

Conforme descrito por HALL et al, 2018, um simpósio realizado sobre os avanços da medicina na oncologia utilizando a radiação, reuniu alguns estudiosos, dentre eles cientistas, médicos e físicos para analisar essas terapias que utilizam a radiação ionizante de forma personalizada. Foram coletados dados dos estudos genômicos que existiam até então para que tornasse possível a radioterapia personalizada. O estudo se mostrou promissor e essa revisão realizada, foi considerável para o uso da dose de radiação dinamicamente ajustada. Visto que é uma necessidade e pode sim se tornar uma realidade, pois pode melhorar os resultados para vários pacientes com câncer. Mas ainda são necessárias mais pesquisas e mais estudos para que esse tipo de tratamento venha se tornar um tratamento de rotina padrão (HALL et al, 2018).

Estudo com a Dose De Radiação Ajustada Genomicamente (GARD) como forma de personalizar a dose com base no efeito biológico calculado foi realizado, utilizando como parâmetros quase 2 mil pacientes. Elas foram tratadas de acordo com a genômica tumoral individual e os seus desfechos clínicos foram analisados. Resultando em regressão da doença, alta sobrevida, quando comparado ao tratamento convencional. Concluindo que a GARD está associada a alta taxa de sobrevivência se mostrando eficaz, e ainda que pacientes tratados com esse método tem uma qualidade de vida melhor (SCOTT, TORRES-ROCA, 2020).

Mesmo com avanços na genômica, existem ainda tratamentos que usam a radioterapia convencional, porém a assinatura genômica pode quantificar a sensibilidade do indivíduo a radiação. Torna-se necessário habilitar essa informação e conseguir personalizar a quantidade de dose para entender o efeito da radiosensibilidade. Em uma análise de 909 pacientes com câncer de mama e alguns outros tipos de câncer, a GARD foi calculada para todos os pacientes ajustando a regressão de riscos e a radiosensibilidade, foi possível concluir que a GARD está associada a sobrevida livre de doença (ELLSWORTH, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Esta etapa foi realizada no projeto, para delimitação do tema, especificamente para o artigo, no segundo semestre de 2020, utilizou-se uma revisão sistemática qualitativa para obtenção de artigos selecionados na base de dados Scielo e Google Acadêmico, por meio dos buscadores: radioterapia mamária, câncer de mama, BCTN, GARD, entre outras.

Foram selecionados, em maior parte, os artigos de 2017 até 2021, uma vez que representam estudos mais recentes pertinentes para o assunto em questão: pesquisas de utilização de dose de radiação genomicamente ajustada, associado ao tratamento radioterápico para câncer de mama triplo-negativo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O câncer de mama é o segundo de maior incidência (excluindo os de pele não-melanoma) no Brasil, o câncer de mama triplo negativo é o subtipo mais agressivo com o pior prognóstico. Neste subtipo, as células cancerígenas não têm receptores de estrogênio ou progesterona e ainda são incapazes de produzir a proteína HER 2. Em média de 10 a 15% dos cânceres de mama são BCTN com taxa de sobrevida estimada em 5 anos e a probabilidade de metástase para esse tipo de câncer é comum.

O tratamento pode ser de forma isolada ou concomitante, podendo abranger a radioterapia, a hormonioterapia, a quimioterapia ou a intervenção cirúrgica. A quimioterapia e a hormonioterapia são sistêmicas, onde utiliza-se um químico tóxico ou um hormônio com a finalidade de atingir o tumor, porém esses tratamentos podem causar efeitos colaterais indesejáveis, reduzindo a qualidade de vida do paciente. Diferente, a radioterapia age de forma localizada para atingir apenas o tumor, tentando reduzir ao máximo os efeitos colaterais. Uso da radioterapia está se tornando cada vez mais comum e acessível passando a ser usada cada vez mais em larga escala.

A radioterapia convencional consiste em um protocolo único, em que o paciente é submetido a uma dose de tratamento em que todos os outros pacientes serão tratados, de forma padrão, sem considerar o tamanho do tumor, na sua radiosensibilidade tumoral e radiosensibilidade do tecido saudável. Ainda é muito comum encontrar a radioterapia convencional, que é primordial no combate ao câncer, mas tem se observado que esse protocolo de fracionamento em várias semanas pode não avaliar diferenças biológicas característica de cada órgão irradiado.

Os testes genômicos se mostraram úteis para definir qual será o plano de tratamento, estabelecendo individualmente a dose aplicada para aquele determinado paciente. Alguns estudos demonstraram o índice de radiosensibilidade em uma assinatura de expressão gênica em pacientes que realizaram a radioterapia, com o intuito de personalização, ou seja, entregar a dose ideal para o determinado tumor calculando assim a radiosensibilidade adjacente e qual seria o efeito dessa dose no tumor, tentando assim proteger os tecidos que estão saudáveis e aplicando a maior dose apenas no tumor.

Existe uma variação na utilização de dose de radioterapia de 30 a 70 Gy, por exemplo, em um tratamento padrão de uma neoplasia de mama triplo negativo a dose seria de 60 Gy para todos os pacientes tratados. Essa prática faz com que o paciente tenha uma subdose ou uma dose excessiva fazendo com que o tumor não seja destruído ou ainda que o paciente venha a ter reincidência.

Os biomarcadores agem como uma forma de indicador dos tecidos, informando a sua radiosensibilidade, mostrando que o ideal é que a dose deve ser customizada para cada paciente individualmente.

De acordo com a revisão literária, os tratamentos utilizando a radioterapia para tumor triplo negativo, se mostraram eficazes, seguros e promissores com o maior controle loco regional. Mesmo quando se aplica dose elevada, ainda assim apresentam uma maior taxa de controle local e menos metástase. A sobrevida aumenta quando se compara tratamento com radioterapia e sem radioterapia. Se mostraram ainda mais eficiente mesmo em alguns casos que a toxicidade foi grau 3 ela se amenizou com o tempo e a paciente está viva livre de doença.

A Dose De Radiação Genomicamente Ajustada (GARD) mostrou que é possível uma radioterapia personalizada, pois não segue um protocolo padrão e sim a aplicação exata da dose. Isso torna o tratamento seguro, viável e de altíssima precisão, porque vou estar delimitando o parâmetro da dose de radiação de acordo com aquilo que a biologia tumoral individual necessite para destruir o tumor.

A radioterapia personalizada associada as técnicas atuais como a IMRT e IGRT torna possível aumentar a dose de radiação apenas nas áreas tumorais, diminuindo a irradiação nas células sadias adjacentes, reduzindo toxicidade e colaborando com a qualidade de vida da paciente ao longo do tratamento.

O uso desse método inovador (GARD) juntamente com todos esses recursos tecnológicos do IMRT e IGRT pode fazer com que o prognóstico da BCTN seja mais positivo, diminuindo a ocorrência de metástases, reduzindo também a taxa de mortalidade para esse subtipo de câncer de mama.

5 CONCLUSÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete as mulheres no mundo, sendo o câncer de mama triplo negativo o subtipo que possui pior prognóstico. Existem alguns fatores que são considerados de risco para o câncer de mama como idade acima de 50

anos, alguns fatores genéticos, hereditários, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e alguns fatores ambientais também podem influenciar.

Para que uma célula venha a se tornar cancerígena é preciso dezenas de alterações no DNA, causando assim uma mutação genética, fazendo a célula se replicar de forma desordenada.

A radioterapia é o tratamento mais comum escolhido quando se fala em câncer de mama, consiste em proporcionar um controle tumoral fazendo uso da radiação ionizante. Algumas técnicas são mais avançadas, como o IMRT e o IGRT, fazendo com que o volume tumoral receba maiores doses de radiação e as células vizinhas sadias menores doses de radiação, diminuindo assim a toxicidade do tratamento. Porém, ainda hoje é muito comum o uso da radioterapia convencional, o que chamamos de *one-size-fits-all*, que trata todos os pacientes com a mesma prescrição de dose de radiação para um determinado tipo de câncer. O que pode provocar sobre-exposição ou subexposição de radiação devido às características biológicas específicas de cada paciente.

Com o sequenciamento do Genoma Humano é possível que novos testes para cada tipo de célula tumoral sejam desenvolvidos, o que colabora muito para o câncer de mama triplo negativo, já que não possui receptores moleculares que possam servir de parâmetro para prognóstico e tratamento.

A GARD consegue demonstrar o índice de radiosensibilidade em uma assinatura de expressão gênica, portanto, consegue entregar a dose ideal no tumor, e aliado as técnicas de IMRT e IGRT consegue-se proteger as áreas adjacentes e tecidos saudáveis. Como o câncer de mama triplo negativo apresenta alta taxa de letalidade e agressividade, o tratamento com GARD pode ser de grande valia. A sua aplicação pode controlar o tumor ou ainda impedir a proliferação de metástases. E mesmo que o tratamento apresente uma certa toxicidade, em pouco tempo é amenizada e as pacientes podem se tornar livres da doença.

A revisão bibliográfica demonstra que o estudo genômico colabora para que o paciente não venha a ter reincidência, concluindo então através dos artigos que a GARD é altamente eficaz e quando se trata de câncer de mama triplo negativo, aumentando a sobrevida quando comparada aumenta quando se compara a radioterapia convencional ou com omissão da radioterapia.

Conclui-se que o tratamento com Dose de Radiação Genomicamente Ajustada (GARD) é um tratamento promissor e inovador para a neoplasia maligna de mama triplo negativo, pois atua de forma personalizada e sua associação com as técnicas de IMRT e

IGRT melhora o prognóstico, diminuir as taxas de mortalidade, aumentar a expectativa de vida livre de metástase e/ou de doença, aumentar a eficiência do tratamento e diminuir a sua toxicidade, além de proporcionar uma qualidade de vida melhor para pacientes tratadas.

Mais estudos devem ser realizados nesta área a fim de validar novos protocolos de terapia adjuvante para o câncer de mama triplo negativo.

REFERÊNCIAS

AHMED, Kamran A. et al. Utilizing the genomically adjusted radiation dose (GARD) to personalize adjuvant radiotherapy in triple negative breast cancer management. **EBioMedicine**, v. 47, p. 163-169, 2019.

AHMED, Kamran A. et al. Personalizing radiation treatment delivery in the Management of Breast Cancer. **International journal of breast cancer**, v. 2018, 2018.

AHMED, K. A. et al. Abstract P3-12-04: The genomically adjusted radiation dose (GAD) and its association with distant metastases in breast cancer: A feasible approach to precision medicine in radiation oncology. 2016.

ARISTEI, Cynthia et al. Personalização em Oncologia de Radiação Moderna: Métodos, Resultados e Armadilhas. Intervenções personalizadas e câncer de mama. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 461, 2021.

AZRIA, David; ROSENSTEIN, Barry S. Use of genomics to balance cure and complications. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 9-10, 2020.

ELLSWORTH, P. et al. Um método de meta-análise de resultados múltiplos revela que a dose de radiação ajustada genômica é um biomarcador preditivo contínuo do resultado de radiação. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 108, n. 3, pág. e95-e96, 2020.

GABRIEL, Gabriela et al. Quimioterapia, Hormonioterapia e novas alternativas de tratamento do adenocarcinoma mamário. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 14, n. 26, 2017.

HALL, William A. et al. Precision oncology and genomically guided radiation therapy: a report from the American Society for radiation oncology/American association of physicists in medicine/national cancer institute precision medicine conference. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 101, n. 2, p. 274-284, 2018.

HE, Ming Yuan et al. Radiotherapy in triple-negative breast cancer: current situation and upcoming strategies. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 131, p. 96-101, 2018.

HO, Alice Y. et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. **Câncer**, v. 126, n. 4, p. 850-860, 2020.

INCA, Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde. **Outubro Rosa**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-mama/2020/outubro-rosa-2020>. Acessado em 10/12/2020.

INCA, Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde. **Câncer de Mama** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acessado em 07/03/2021.

LA ROCCA, Eliana et al. Radioterapia com o bloqueador de checkpoint imunológico ligante-1 anti-morte celular programada avelumabe: toxicidades agudas no câncer de mama triplo-negativo. **Oncologia Médica**, v. 36, n. 1, pág. 1-4, 2019.

POWROSNEK, Leticia C. B. **Identificação de macromoléculas em linhagens celulares da classificação molecular do câncer de mama via espectroscopia vibracional e técnicas de recursividade**. 64 f. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e Informática Industrial, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2019.

PRANDI, Tatiane Mayla Domingos. **Validação De Uma Técnica Híbrida Em Arcoterapia Volumétrica (H-Vmat) Para Tratamentos De Mama**. 2020. Tese De Doutorado.

SCOTT, Jacob G. et al. Personalizing radiotherapy prescription dose using genomic markers of radiosensitivity and normal tissue toxicity in NSCLC. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 16, n. 3, p. 428-438, 2021.

SCOTT, Jacob G. et al. GARD is a pan-cancer predictor of clinical outcome in radiation treated patients. **medRxiv**, 2020.

SCOTT, Jacob; TORRES-ROCA, Javier F. **Systems and methods for providing personalized radiation therapy**. U.S. Patent n. 10,697,023, 30 jun. 2020.

TORRES-ROCA, Javier F. Um ensaio molecular da radiosensibilidade tumoral: um roteiro para a radioterapia personalizada baseada na biologia. **Medicina personalizada**, v. 9, n. 5, pág. 547-557, 2020.

THULER, Luiz Claudio Santos et al. **Abc do câncer**: Abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: Editora Flama, 2011, 128 páginas.

YAO, Yi et al. Radiotherapy after surgery has significant survival benefits for patients with triple-negative breast cancer. **Cancer medicine**, v. 8, n. 2, p. 554-563, 2019.