

# Utilidades Clínicas dos Ensaios de Perfil Multigênico no Câncer de Mama Invasivo em Fase inicial: Uma Diretriz da Prática Clínica da Ontário Health (Cancer Care Ontario).

Autor: Phillip Blanchette

## Introdução

O câncer de mama é comum no Canadá, com 25.000 novos casos/ano. A sobrevida pelo câncer inicial melhorou, com o avanço na terapia sistêmica, como quimioterapia (QT) e a hormonioterapia (HTX) adjuvantes. A decisão clínica e a terapêutica sistêmica são influenciadas por fatores clínicos e patológicos do doente, como idade, estado menopausal, tamanho tumoral, grau histológico, estado linfonodal e expressão dos receptores ER, RP e HER2, que influenciam no risco de recorrência da doença (RRD). O câncer invasivo ER+ e HER2-, é menos reativo à QT e responde melhor à HTX. Com intuito de evitar uso desnecessário de QT, os ensaios moleculares de perfil multigênico classificam o câncer em categorias de risco baixo, médio e alto, para o RRD. Estes ensaios são prognósticos, e mostram o benefício da terapêutica sistêmica na recorrência à distância (DR), na sobrevida livre de doença invasiva (IDFS) e na sobrevida global (OS).

O Programa de Cuidados Baseados em Evidência da Ontario Health e o Comitê Consultivo da Oncologia Molecular e Testes, criaram uma diretriz analisando ensaios moleculares, como Oncotype DX, Mammaprint, Prosigna, EndoPredict (EPclin) e o Breast Cancer Index (BCI). Usam esses ensaios em doente com câncer de mama inicial com linfonodo- ou +, ER+, HER2- (EC II-III/p T1-3 ou pN0-N1a), operável, sem doença local recorrente e sem metástase à distância. Objetivam determinar o uso clínico dos ensaios orientando na decisão de oferecer ou não QT, e avaliam a utilidade clínica dos ensaios, em prever a resposta à QT e à HTX prolongada. A diretriz não usa os ensaios para decisão terapêutica, como QT neoadjuvante ou radioterapia.

## Recomendações

### Recomendação 1

- Em doente com câncer inicial ER+ e HER2-, usando os ensaios na decisão da terapia sistêmica;
- Em doente com doença linfonodal – ou +(1-3) para QT;
- Em doente na pré-menopausa, pelo benefício da QT;
- Para provar se o câncer tem risco baixo ou alto de recorrência;
- Sem uso em câncer HER2+ ou triplo negativos.

## Recomendação 2

- Em doente com câncer inicial com linfonodo -, ER+, HER2-, onde o baixo risco dos ensaios, não orientam usar QT;
- Em doente <50 anos, com benefício de QT apesar de baixo risco;
- Em doente com câncer de baixo grau e tumor <1 cm, não se recomenda uso dos ensaios.

### No Oncotype DX:

No TAILORx, o doente com escore de recorrência (RS)<10, com IDSF 94% e OS de 98%, com HTX isolada, em 5 anos e com IDFS 84% e OS de 93,7%, em 9 anos. Para o RS 11-25, a DR (94,5%; p=0.48), a IDFS (83,3%; p=0.26) ou OS (93,9%; p=0.89), com HTX e quimioendócrina, 9 anos. Em mulher <50 anos, com terapia quimioendócrina, a IDFS e RS 16-20 (HR-1.9; p=0.0016) ou RS 21-25 (HR-1.7; p=0.035), com redução de 1,6% na DR em doente com RS 16-20 e redução de 6,5% na DR com RS 21-25, 9 anos. No NSABP B20, doente com RS<18 e RS 18-20, sem diferença na DR, 10 anos, recebendo ou não QT.

Exclui-se doente com câncer HER2+, sem benefício da QT com escore baixo/médio. O TAILORx mostrou benefício com a adição da QT para doente com RS>25, mas não para RS<11 e RS 11-25.

### No Mammprint:

No MINDACT, doente com linfonodo -, ER+, HER2-, sem diferença na IDFS, que recebeu ou não QT, no grupo de alto risco clínico e baixo risco genômico ou no grupo de baixo risco clínico e alto risco genômico. Após 8,7 anos houve diferença entre os dois grupos (HR-0.6; p=NR). Doente HR+ e HER2-, com risco clínico alto e genômico baixo, teve benefício da QT (HR-0.54; p=NR), com 5% de IDFS em <50 anos, não encontrado benefício no >50 anos (HR-0.82; p=NR).

### No Prosigna,

No NCIC CTG MA 21 e o DBCG 77B, sem resposta à QT para sobrevida livre de recorrência (RFS)(p=0.232) e para sobrevida livre de doença (DFS)(p=0.1). No ATAC, o risco de recidiva à distância em 5 a 10 anos foi de 1,4% para doente de baixo risco. No ABCSG-8, a recidiva à distância em 15 anos foi de 97,6%, para doente de baixo risco com RFS tardia, entre os de alto e baixo risco (HR-4,74; p<0.0001). No ATAC e ABCSG-8, houve diferença na recorrência tardia à distância (HR-5.49; p=NR).

### No EndoPredict:

No ATAC, o risco de DR para doente de baixo risco em 5 a 10 anos foi de 4,3%. Os ensaios ABCSG-8 e ABCSG-6, verificaram uma diferença na RFS dos 5 aos 15 anos em mulher com risco de DR aos 5 anos e escore de baixo/alto de EPclin (HR-4.52; p<0.0001).

No BCI:

No ATAC, teve diferença entre os grupos com BCI alto e baixo (13,3% vs. 3,5%; HR-2.97; p=NR). Em análise multivariada o DR em 5 a 10 anos foi de 2,6%, para doente de baixo risco e 15,9% para doente alto risco.

Os estudos Prosigna e EndoPredict mostraram baixo risco de recorrência tardia, o que aceitaria suspensão da QT, devido aos efeitos colaterais.

### Recomendação 3

- Em doente linfonodo-, ER+, HER2-, que usa o resultado de alto risco do Oncotype DX para oferecer e predizer boa resposta à QT.

- Os ensaios não apoiam o uso de QT em doente com RS baixo e teste multigênico alto.  
- No TAILORx, a ausência de DR em doente de RS 26-100 tratada com QT e HTX foi de 93%, em 5 anos e 86,8%, em 9 anos. No NSABP B20, doente com RS > -31, teve um benefício com a QT (60%; RR-0.26), e sem benefício em RS < 18 e RS 18-30.

### Recomendação 4

- Em doente pós-menopausa com tumor ER+, ER2-, linfonodos+ (1-3), sem QT devido o Oncotype DX e Mammaprint de baixo risco.

- Doente na pré-menopausa tem benefício da QT apesar do baixo risco nos ensaios. No Oncotype DX, o RXPONDER, não teve diferença no IDFS, em 5 anos para doente RS < 25 que recebeu terapia quimioendócrina ou HTX (92,2 vs. 91%; HR-0.86; p=0.1). Na pós-menopausa não houve diferença no IDFS na que recebeu QT ou HTX (91,3% vs. 91,9%; HR, 1.02; p=0.89). Na pré-menopausa encontrou-se benefício no IDFS para a que recebeu terapia quimioendócrino (93,9%; HR-0.6; p=0.002). No SWOG-8814, sem benefício na DFS e OS entre doente que recebeu tamoxifeno (TMX) isolado ou associado à QT+TMX, 10 anos com RS < 18 (p=0.97 e p=0.68) ou RS 18-30 (p=0.48 e p=0.65).

### Recomendação 5

- Os estudos usam os ensaios para selecionar a duração da terapêutica como HTX em doente ER+.

- O ensaio BCI com escore alto suporta o uso de HTX prolongada. Já o NSABP B24 não foi favorável. O Oncotype DX, o Mammaprint, o Prosigna e o EndoPredict não confirmaram a HTX prolongada. A baixa taxa de recorrência da doença, não justifica a HTX prolongada. Para o BCI, o estudo NSABP B24 não mostrou diferença em receber 5 anos de letrozol ou placebo para um RFS em mulher BCI baixo (HR-0.69; p=0.13) ou alto (HR-0.83; p=0.38). Sem significância entre nível de BCI e o tratamento (p=0.55) para um RFS, intervalo livre de câncer (p=0.07), DFS (p=0.62), ou DR (p=0.14).

- No IDEAL viu-se um benefício no risco de recorrência para doente BCI alto, que recebeu 5 anos de letrozol prolongado (HR-0.42; p= 0.011), com redução absoluta de risco de recorrência de 9,8 %; mas sem benefício em mulher com BCI baixo (HR-0.95; p=0.835).
- No Trans-aTTon, linfonodos+, doente BCI alto beneficiou-se com o TMX prolongado (H-0.35; p=0.027), com diferença absoluta de risco de recorrência de 10,2%.
- No NCIC CTG MA 17, doente com BCI alto, teve uma diferença na RFS em 5 anos de 73% e 89,5%, para quem recebeu placebo ou letrozol, com risco absoluto de redução de 16,5% (p=0.007). O benefício de menor recorrência e taxa de sobrevida alta superam o efeito adverso da HTX prolongada, em doente linfonodo-/+ e ER+. O IDEAL, o Trans-aTTon e o NCCI CTG MA 17 demonstram benefício da HTX prolongada em doente com BCI alto.

## Conclusão

Os ensaios para o câncer em fase inicial, linfonodo-, ER+, HER2-, está estabelecido. O Oncotype DX e o MammaPrint, são utilizados em doente com doença linfonodal+ (1-3), para verificar doente de baixo risco que não teria benefício da QT. Os ensaios avaliam doente de baixo risco na pré-menopausa, que teria benefício com QT. A decisão sobre a duração da HTX está em estudo e o BCI orientará. Os ensaios são uma ferramenta clínica valiosa que deve ser discutida com o doente para orientar e facilitar a decisão de tratamento clínico personalizado para a terapêutica sistêmica em doente com câncer em fase inicial.

## Referência

Blanchette, P.; Sivajohanathan, D.; Bartlett, J.; Eisen, A.; Feilotter, H.; Pezo, R.; The Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Early-Stage Invasive Breast Cancer Expert Panel. Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Early-Stage Invasive Breast Cancer; Ontario Health (Cancer Care Ontario): Toronto, ON, Canada, 2022; Program in Evidence-Based Care Guideline No.: MOTAC-4 Version 2.

DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29040213>



### Dr. Adriano Cartaxo Esmeraldo

MASTOLOGISTA

Instituto Médico São Lucas- consultório.

Prefeitura Municipal de Criciúma.

UNACON- Unidade Oncologia no Hospital São José- Criciúma.

Hospital Unimed/São João Batista- Criciúma.