



05

**Testes moleculares
prognósticos
e preditivos em
câncer de mama**



1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea, algo que torna o seu manejo complexo. No cenário não metastático, ou seja, com estadiamento clínico I a III, a cirurgia é peça fundamental no manejo da doença, podendo ser acrescidas outras estratégias com o intuito de melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou a sobrevida global (SG). O tratamento adjuvante é uma dessas possibilidades e a sua indicação é dependente do risco de recidiva e, consequentemente, de inúmeras variáveis, como subtipo histológico, estadiamento TNM, características tumorais – como perfil imuno-histoquímico, grau e presença de invasão angiolinfática –, idade da paciente, status menopausal, comorbidades, terapias prévias, desejos e crenças sobre a doença, entre outras^{1,2}.

A metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) mostrou que a utilização da quimioterapia (QT) adjuvante foi capaz de reduzir em aproximadamente 30% o risco de morte por câncer de mama. Entretanto, a maioria das pacientes não necessita ou não se beneficia dessa modalidade de tratamento^{3,4}. Fica clara a necessidade de biomarcadores e de ferramentas que auxiliem na escolha do tratamento adjuvante. No cenário do câncer de mama receptor hormonal (RH) positivo e HER-2 negativo, os testes moleculares têm um papel auxiliar importante. Os testes moleculares disponíveis até o momento para esse perfil de paciente são: OncoType DX, MammaPrint, Prosigna, Breast Cancer Index e EndoPredict.

2. ONCOTYPE DXD

O OncoType DX é um teste realizado em material de parafina e consiste na análise de 21 genes por RT-PCR, sendo 16 relacionados ao tumor e cinco genes de referência. Seu resultado é expresso em uma escala de 0 a 100, chamada de *recurrence score* (RS). Ele teve, inicialmente, seu papel prognóstico e preditivo demonstrado de forma retrospectiva nos estudos NSABP-B14 e B20, respectivamente, onde foram observados uma baixa taxa de recorrência nas pacientes tratadas com tamoxifeno adjuvante exclusivamente quando o RS era baixo e um grande benefício da QT adjuvante na redução de recorrência nas pacientes com RS alto^{5,6}.

Porém, foi o estudo de fase III prospectivo TAILORx que realmente consolidou o uso do OncoType DX no auxílio da decisão terapêutica adjuvante nas

pacientes com câncer de mama inicial *luminal-like*. Nesse estudo, foram recrutadas 10.273 pacientes entre 18 e 75 anos, com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, medindo entre 0,6cm e 5cm, sem comprometimento linfonodal, submetidas à cirurgia *upfront* e com tratamento sistêmico definido de acordo com o RS. As pacientes com RS < 11 foram classificadas como baixo risco e receberam exclusivamente hormonioterapia (HT) adjuvante. As pacientes de alto risco possuíam RS > 25 e foram tratadas com QT seguida de HT adjuvantes. Aquelas com RS entre 11 e 25 pertenciam ao grupo de risco intermediário e foram randomizadas para QT seguida de HT *versus* HT isolada⁷.

Em relação às terapias escolhidas, 90% das pacientes na pós-menopausa fizeram uso de inibidores de aromatase (IA), sendo que apenas 13% das pacientes pré-menopausadas receberam supressão ovariana. Em relação à quimioterapia, o principal protocolo prescrito foi o TC (docetaxel associado à ciclofosfamida), sendo que apenas um terço dos casos utilizou a antraciclina.

A população desse estudo era, na sua maioria, pós-menopausada (64% a 71%), com medianas de idade entre 55 e 58 anos e tamanho tumoral de 1,5cm. A maior parcela das pacientes era de baixo risco clínico (critérios de classificação na tabela 1)⁸, constituindo 78%, 74% e 43% dos grupos de RS < 11, RS 11 a 25 e RS > 25, respectivamente. Apesar dos critérios de inclusão estipulados, apenas 7% dos casos apresentavam tumor entre 3cm e 5cm e 5% eram pacientes abaixo dos 40 anos.

Tabela 1. Classificação de risco clínico do câncer de mama inicial pelos critérios do estudo MINDACT⁸

	Grau	Tamanho do T	Risco clínico
NO	1	≤ 3cm	Baixo
		3,1cm a 5cm	Alto
	2	≤ 2cm	Baixo
		2,1cm a 5cm	Alto
	3	≤ 1cm	Baixo
		1,1cm a 5cm	Alto
N1	1	≤ 2cm	Baixo
		2,1 a 5cm	Alto
	2	Qualquer T	Alto
	3	Qualquer T	Alto



Estes foram os resultados do estudo:

Risco baixo

As pacientes tiveram evolução extremamente favorável com o uso apenas de HT adjuvante. A sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD) em cinco anos foi de 99,3% e, no *follow-up* apresentado na ASCO em 2018, com nove anos de seguimento, a taxa de recidiva à distância foi de apenas 3%, reforçando o poder prognóstico do OncoType DX⁷.

Risco alto

A estimativa da sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) com a utilização de QT e HT adjuvantes foi de 88,1% em cinco anos e de 76,2% em nove anos. Apesar desse subgrupo no TAILORx não ter braço comparativo, por extrapolação dos dados do braço de HT exclusiva do estudo NSABP B-20 (SLDI em cinco anos de 74,7% e em nove anos de 55,3%), ficam claros o impacto positivo da incorporação da QT adjuvante e o papel preditivo dessa assinatura genômica^{6,9}.

Risco intermediário

Como um todo, esse estudo mostrou que HT não foi inferior à QT seguida de HT, com SLDI em cinco anos de 83,3% *versus* 84,3% e SLRD em nove anos de 94,5% *versus* 95%, respectivamente. Porém, quando avaliado o subgrupo de pacientes ≤ 50 anos, observou-se algum benefício com o uso da QT naquelas com RS entre 16 e 25, tendo um ganho absoluto na SLRD em nove anos de 1,6%, quando RS de 16 a 20, e de 6,5% com RS de 21 a 25¹⁰.

Na ASCO de 2019, foi apresentada uma análise na qual se evidenciou que o risco clínico (tabela 2) associado ao RS influenciou o benefício absoluto da QT nas pacientes com 50 anos ou menos¹¹.

Tabela 2. Benefício absoluto da quimioterapia adjuvante nas pacientes de risco intermediário e abaixo de 50 anos, de acordo com o risco clínico¹¹

	Benefício absoluto estimado da QT não estratificado pelo risco clínico	Risco clínico	n	Benefício absoluto estimado da QT estratificado pelo risco clínico
RS 16-20 (n=886)	$\Delta +1,6\%$ ($\pm$ SE 1,9%)	Baixo	671 (76%)	$\Delta -0,2\%$ ($\pm$ SE 2,1%)
		Alto	215 (24%)	$\Delta +6,5\%$ ($\pm$ SE 4,9%)
RS 21-25 (n=476)	$\Delta +6,5\%$ ($\pm$ SE 3,7%)	Baixo	319 (67%)	$\Delta +6,4\%$ ($\pm$ SE 4,9%)
		Alto	157 (33%)	$\Delta +8,7\%$ ($\pm$ SE 6,2%)

Além disso, observou-se que, nesse subgrupo de pacientes, o maior impacto da QT se deu naquelas pré-menopausadas com idade entre 46 e 50 anos. Com isso, pode-se inferir que talvez o principal mecanismo desse benefício tenha sido decorrente da supressão ovariana induzida pela QT e não necessariamente pelo seu efeito citotóxico, embora o estudo não tenha poder estatístico para avaliar essa questão¹¹.

A utilização do OncoType DX em pacientes com comprometimento linfonodal restrito foi demonstrada no estudo prospectivo RxPONDER, com análise interina, com 54% de eventos, apresentada no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) de 2020¹². Foram recrutadas 5 mil pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, operadas *upfront*, com um a três linfonodos comprometidos, com RS entre 0 e 25, sendo randomizadas para HT *versus* QT seguida de HT. Aproximadamente 50% das pacientes receberam TC como protocolo preferencial de QT adjuvante. A supressão ovariana foi realizada em 16% e em 3% entre aquelas que utilizaram HT e QT seguida de HT, respectivamente.

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

<http://ocacademia.com>

