

AVAL. RISCO EM CÂNCER DE MAMA PRECOCE RECEPTOR HORMONAL POSITIVO/HER2 NEGATIVO : COMO ABORDAR CASOS DESAFIADORES NA CLÍNICA

www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-portuguese

Capítulo 1: Recomendações atuais para avaliar o risco de recorrência em pacientes com EBC HR positivo/HER2 negativo

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Olá, meu nome é Sara Tolaney. Sou chefe da Divisão de Oncologia da Mama no Dana-Farber Cancer Institute e professora associada de medicina na Harvard Medical School. Boas-vindas a esta atividade intitulada “Avaliação do risco em câncer de mama precoce receptor hormonal positivo/HER2 negativo: como abordar casos desafiadores na clínica”.

Esta atividade consiste em 5 capítulos, incluindo uma discussão com a Dr.^a Elizabeth Mittendorf sobre a necessidade da dissecação axilar para avaliação de risco e discussões entre a Dr.^a Hope Rugo e o Dr. Javier Cortés sobre a gestão de pacientes de alto risco limítrofes e como laudos de ensaios genômicos e de DNA tumoral circulante (ctDNA) são usados no cenário clínico para avaliar o risco de recidiva.

Gostaria de começar com uma visão geral das recomendações atuais para avaliação de risco em pacientes com câncer de mama precoce receptor hormonal positivo/HER2 negativo (EBC HR+/HER2-). O que sabemos é que pacientes com envolvimento nodal significativo correm alto risco de recidiva de sua doença positiva para receptor de estrogênio (ER). Pacientes com 4 ou mais gânglios linfáticos envolvidos têm um risco $\geq 30\%$ ao longo de 10 anos. Pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos apresentam risco na faixa de aproximadamente 20%.

Embora tenhamos muita sorte de ter terapias endócrinas (ETs) para nos ajudar a mitigar esse risco, como tamoxifeno, aromatase e supressão ovariana, é crítico identificar especificamente pacientes que podem estar em maior risco de recidiva e que podem apresentar doença endócrina refratária. Portanto, são essas pacientes que têm alto risco de eventos precoces, com esses eventos ocorrendo geralmente nos primeiros 2 a 3 anos de terapia adjuvante.

Um estudo que procurou abordar especificamente essa população foi o monarchE, que realmente analisou pacientes de alto risco que tendem a ter eventos muito precoces. A maneira como eles tentaram capturar esse risco foi observando as características patológicas clínicas, considerando pacientes que tinham 4 ou mais linfonodos positivos envolvidos, ou 1 a 3 linfonodos positivos e um tumor grande com mais de 5 cm, ou de alto grau, ou também um Ki-67 alto.

Sabemos que o Ki-67 em si é prognóstico e está associado a taxas mais altas de recidiva. Essas taxas de recidiva tendem a acontecer dentro de um período mais curto. Este estudo, como detalharemos durante esta atividade, resultou em uma melhora significativa com a adição de abemaciclibe, com redução de risco de cerca de 30%. A diferença absoluta entre esses 2 grupos foi de pouco mais de 5%. Em geral, o benefício do abemaciclibe foi observado de forma semelhante nos grupos de Ki-67 baixo e alto.

As toxicidades incluíam diarreia, que foi predominantemente de baixo grau, e neutropenia leve. Houve um baixo risco de eventos tromboembólicos venosos e de doença pulmonar intersticial.

Com base nesses dados, a FDA aprovou o abemaciclibe para pacientes que atenderam à elegibilidade do monarchE com base no tamanho, grau e invasão linfonodal do tumor e acrescentou aos critérios de elegibilidade pacientes com Ki-67 alto. A justificativa para essa indicação era que eles queriam ver uma tendência ao benefício da sobrevida, e essa tendência foi observada apenas nos pacientes com Ki-67 alto. É importante considerar que isso ocorreu apenas com 27 meses de acompanhamento e essa análise de sobrevida foi puramente exploratória e não pré-planejada, com eventos insuficientes para que qualquer tendência estatística fosse observada.

Portanto, a American Society of Clinical Oncology (ASCO®) e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) adotaram uma postura um pouco mais flexível com suas orientações para o uso de abemaciclibe, que era apenas atender à elegibilidade do monarchE: ter 4 ou mais linfonodos positivos ou 1 a 3 linfonodos positivos envolvidos com o tumor acima de 5 cm ou de alto grau. Isso levou à disponibilização do abemaciclibe a essas pacientes particularmente de alto risco, o que acho realmente crítico, pois são as pacientes que tendem a ter eventos precoces e maior risco de recaída.

Embora tenhamos o abemaciclibe para nossas pacientes positivas para ER de alto risco, também está disponível o olaparibe para pacientes com mutações germinativas no *BRCA* de alto risco. Esses dados vêm do estudo adjuvante OlympiA, que considerou pacientes com câncer de mama em estágio inicial de alto risco com mutação germinativa no *BRCA* as randomizou para receberem 1 ano de olaparibe ou placebo. O estudo demonstrou que administrar um ano de olaparibe resultou em redução de cerca de 40% nos eventos de sobrevida livre de doença invasiva (iDFS) e melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (OS). Por isso, o olaparibe tem uma indicação da FDA para pacientes com câncer de mama com mutação germinativa no *BRCA* de alto risco.

É muito importante ter essas opções para nossas pacientes de alto risco e lembrar que, para doença positiva para ER de alto risco, o abemaciclibe por 2 anos pode ser considerado com base nos dados do monarchE. E, para alguém com mutação germinativa no *BRCA*, ou seja, em alto risco, pense em 1 ano de olaparibe.

Passe para a próxima etapa desta atividade.

Capítulo 2: A dissecação axilar é uma necessidade para avaliação de risco?

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Olá, meu nome é Sara Tolaney. Sou oncologista, especialista em câncer de mama no Instituto do Câncer Dana-Farber e estou com minha colega Elizabeth Mittendorf, que é professora de cirurgia na Harvard Medical School e ocupa a ilustre cátedra Robert and Karen Hale em Oncologia Cirúrgica no Instituto Dana-Farber Cancer. Muito obrigada por estar aqui hoje, Beth.

Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD: Obrigada.

Dr.^a Tolaney: Acho que podemos começar com o primeiro caso, uma mulher na pós-menopausa de 58 anos submetida a lumpectomia e avaliação de linfonodos sentinelas que foi diagnosticada com um carcinoma ductal invasivo de grau intermediário de 3,5 cm e, na avaliação dos sentinelas, 2 de 3 linfonodos estavam envolvidos.

O tumor era fortemente positivo para ER e para receptor de progesterona (PR) e HER2 negativo, e o oncologista tinha enviado um escore de recorrência (RS) Oncotype DX com relação à decisão sobre a quimioterapia ser ou não benéfica, que voltou elevado em 28. Assim, o médico optou por continuar a quimioterapia sistêmica adjuvante. A paciente recebeu tratamento à base de antraciclina e, em seguida, taxano. Também foi decidido se ela precisaria ou não de abemaciclibe.

Então, apenas para voltar ao momento pós-cirurgia, Dr.^a Mittendorf, se você tivesse examinado essa paciente e ela tivesse 2 dos 3 linfonodos envolvidos, você faria a dissecação axilar depois de ver os resultados dos linfonodos sentinelas?

Dr.^a Mittendorf: Sara, com base nos estudos clínicos randomizados que fundamentam o manejo cirúrgico das pacientes, a resposta para a pergunta seria não. Pensaríamos nos dados do ACOSOG Z0011, que sugerem que, para pacientes que começam com linfonodos clinicamente negativos (como creio que seja o caso dessa paciente) e descobriram ter apenas 1 ou 2 linfonodos sentinela positivos, na verdade não as dissecamos rotineiramente. Acredita-se que a radioterapia que será feita tratará a axila inferior e o acompanhamento de longo prazo de mais de 10 anos para o Z0011 mostra que não há diferença na sobrevivência de pacientes com dissecação de linfonodo ou não. Do ponto de vista cirúrgico, eu sugeriria que a paciente não precisa de uma dissecação do linfonodo.

Dr.^a Tolaney: Eu diria que, do ponto de vista da oncologia médica, tivemos informações suficientes para a tomada de decisão em relação à quimioterapia, visto que ela tinha um RS alto e faria quimioterapia de qualquer modo. Mesmo que se fosse feita a dissecação e talvez encontrados mais alguns linfonodos, alguém com 4 ou mais linfonodos positivos geralmente recebe quimioterapia de qualquer maneira, independentemente do escore. A questão vem depois da quimioterapia quando estamos dando ET. Nesse caso, teríamos iniciado um inibidor de aromatase. Mas surgiria a pergunta: adicionaríamos abemaciclibe?

Acho que o desafio que enfrentamos agora é: e se o caso fosse um pouco menos óbvio? Digamos que seja a mesma situação de uma mulher na pós-menopausa de 58 anos com axila clinicamente

negativa na apresentação e que voltou após a cirurgia com lumpectomia, com linfonodo sentinela com o mesmo tumor de 3,5 cm, mas agora de grau 1, e 2 de 3 linfonodos envolvidos.

Então, passamos para você, Beth. Nesse caso particular, digamos que o escore de recorrência voltou baixo e o oncologista sentiu, assumindo haver apenas 2 linfonodos, que ela teria atendido aos critérios do RxPONDER e pensou que “não haveria necessidade de quimioterapia em uma mulher na pós-menopausa com o baixo [RS]”. Mas, na verdade, poderia ter mudado a decisão se houvesse 4 linfonodos positivos. Isso também poderia impactar as decisões para o abemaciclibe porque, atualmente, a paciente não atenderia à elegibilidade, mas se ela terminasse com 4 linfonodos positivos, atenderia à elegibilidade do monarchE e poderia ter recebido o abemaciclibe. Compreender o envolvimento linfonodal pode mudar as recomendações de terapia sistêmica. Como você pensa nessas situações em termos do que fazer sobre a cirurgia axilar posterior?

Dr.ª Mittendorf: Essa é uma ótima pergunta que, como você sabe, estamos abordando com bastante frequência em nosso comitê de tumores. A literatura cirúrgica que eu poderia citar remonta ao Z0011 e sugere-se que talvez não precisemos dela. Mas é mais complicado do que isso, porque agora meus colegas multidisciplinares, tanto você como oncologista médica quanto nossos colegas oncologistas radioterapeutas, podem querer saber a extensão total da carga linfonodal para fundamentar suas decisões.

Examinamos nossos dados no Dana-Farber, especificamente em mulheres na faixa etária de 50 a 75 anos com 1 a 3 linfonodos sentinelas positivos após terem sido clinicamente T 1-3, NO, positivas para HR e RS > 26. Então, o cenário que você acabou de descrever. Acontece que apenas cerca de 1,5% tinha 3 ou mais linfonodos positivos.

Dados um pouco mais antigos do Memorial Sloan Kettering, em que analisaram apenas uma ampla população de pacientes positivas para HR e negativas para HER2 e descobriram que menos de 10% têm 4 ou mais linfonodos positivos. Portanto, a grande probabilidade é que uma paciente não terá, mas reconheço o benefício de saber a extensão da carga linfonodal. É uma paciente sobre a qual, desde que o monarchE foi publicado, estaria interessada em uma discussão multidisciplinar sobre como a extensão total da carga linfonodal afetaria suas decisões, bem como as do radioterapeuta. Eu estaria mais disposta a considerar uma dissecação de linfonodo por esse motivo, se for fundamentar o tratamento.

Dr.ª Tolaney: É muito complicado porque acho que os números que você citou são um pouco baixos em termos de probabilidade de encontrar carga nodal adicional. Como você avalia o risco/benefício aqui em termos de qual é o risco de uma nova cirurgia e fazer uma dissecação para obter essas informações para a tomada de decisão sobre o tratamento sistêmico?

Dr.ª Mittendorf: Acho que o risco que vai preocupar a maioria das pessoas é o risco de linfedema, que não é insignificante. Prevemos que essas pacientes ficarão bem no longo prazo, então isso se torna uma questão de sobrevivência. O risco de linfedema apenas com dissecação do linfonodo sentinela será de 5% ou menos. Se fizermos uma dissecação de linfonodo axilar, é provavelmente mais perto de 20%. Pacientes que passam por dissecação axilar provavelmente também precisarão de radioterapia linfonodal regional e agora nos deparamos com 35%. Portanto, não é insignificante considerar o linfedema. É importante ter essa conversa primeiro com seus colegas multidisciplinares para confirmar que as informações são necessárias e, depois, com a paciente.

Dr.ª Tolaney: Acho essa uma decisão difícil, pois, com uma probabilidade tão baixa de encontrar linfonodos axilares adicionais, você se pergunta se vale a pena esse risco, especialmente em alguém com um RS baixo que provavelmente se sairá bem com ET. É difícil saber se é realmente

necessário. Portanto, concordo, essas são as discussões que debatemos no comitê sobre saber o que fazer nesses casos.

Dr.^a Mittendorf: Se essa paciente, agora de baixo grau, não atendeu ao monarchE, mas tinha um RS alto, isso seria o suficiente para defini-la como de alto risco para fundamentar uma decisão sobre o abemaciclibe sem essa informação adicional sobre a carga linfonodal?

Dr.^a Tolaney: Excelente pergunta. No monarchE, havia uma coorte separada para pessoas que tinham de 1 a 3 linfonodos positivos, mas não atendiam à elegibilidade com base em ter um tumor acima de 5 cm ou de alto grau. Exatamente como essa paciente. Era a coorte 2 e, embora ela tenha sido incluída na análise de intenção de tratar (ITT), a verdade é que ela tinha apenas 500 pacientes e foi incluída muito mais tarde durante o monarchE. Portanto, os dados dessa coorte de 500 pacientes são muito imaturos. Na verdade, não temos dados sobre alguém fora dessa faixa de tumor de alto grau com mais de 5 cm, mas com Ki-67 alto em vez disso, como a coorte 2. Presumiria que uma paciente com RS alto provavelmente também teria um Ki-67 alto.

Devemos medir o Ki-67 nessa paciente para fazer essa determinação? Novamente, sim. Acho que, com o RS mais alto, me sentiria confortável. Seria incomum para um tumor de grau 1 ter Ki-67 e RS altos, mas tudo é possível. Eu provavelmente pensaria em abemaciclibe. Mas, na verdade, isso não é 100% baseado em dados, pois ainda não há acompanhamento maduro da coorte 2. Trata-se do cuidado ao tomar essa decisão. Mas é uma excelente pergunta.

Dr.^a Mittendorf: Com base no que você disse, acho que devemos perceber que o manejo axilar, especificamente o manejo cirúrgico, não era obrigatório nesses estudos. Se você olhar para a publicação do monarchE, ela nem nos diz a extensão da cirurgia axilar que foi realizada. Então, também faltam dados lá. Agora você acabou de trazer nosso patologista para a equipe multidisciplinar.

Dr.^a Tolaney: Esse é um bom ponto. Como você sabe, nosso grupo também teve muitas discussões sobre o Ki-67 e se devemos ou não o medir rotineiramente nessas pacientes positivas para ER para tomar essas decisões sobre terapia sistêmica. Não temos conseguido isso rotineiramente em nossa instituição devido à baixa reprodutibilidade e desafios, particularmente nessa faixa de Ki-67, que no monarchE tinha de ser superior a 20%, e pelas diretrizes do Grupo de Trabalho Internacional de Ki67 em Câncer de Mama, onde houve bastante variabilidade nos testes. Mas, no caso de tumores de baixo grau, quando a decisão é um pouco complicada, talvez o Ki-67 possa ser útil.

Então, há tantas peças do quebra-cabeça para pensar, decisões sobre linfonodos axilares, radioterapia, patologia: não é tão simples.

Mas agradeço muito pela sua contribuição. Outra vez, essas discussões multidisciplinares são muito importantes, principalmente nessas situações desafiadoras.

Bem, agradeço novamente por essa ótima discussão. Passe para a próxima etapa desta atividade.

Capítulo 3: Risco alto limítrofe: e agora?

Hope Rugo, MD: Olá, sou Hope Rugo, do Comprehensive Cancer Center da Universidade da Califórnia em San Francisco. Está hoje comigo o Dr. Javier Cortés, do Centro Internacional de Oncologia do Câncer de Mama e MEDSIR em Barcelona, Espanha. Bem-vindo, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Olá, Hope. É muito bom estar com você hoje.

Dr.ª Rugo: É ótimo falar com você e temos tantas áreas interessantes sobre o câncer de mama para discutir no momento. Os últimos anos foram de fato animadores e uma das áreas que mostrou um grande avanço é a das opções de tratamento para câncer de mama precoce positivo para HR e negativo para HER2.

Uma das grandes dúvidas quando temos novos tratamentos que parecem ter um grande impacto no resultado é “A quem damos esses tratamentos?”. Muitas vezes ficamos frustradas ao tentar seguir orientações restritas. Uma das áreas que aparece muito na prática clínica são essas pacientes que ainda têm risco de recidiva (claro, todas as nossas pacientes têm), mas não se encaixam nesse nicho de alto risco que vemos e que foi definido com base em nossos estudos clínicos em doença precoce.

Então, como você aborda um tratamento para uma paciente que está no limite do risco de recidiva?

Dr. Cortés: É difícil saber o risco que uma paciente pode ter e definir os tratamentos ideais. Em mulheres na pré-menopausa, por exemplo, quando optar por goserelina ou triptorrelina ou apenas tamoxifeno. Às vezes é complicado, pois não se trata apenas do risco, mas também dos eventos adversos.

E, na população geral, tanto na pós quanto na pré-menopausa, quando observamos o estudo monarchE com a atividade de abemaciclibe em regime adjuvante por 2 anos, observamos o risco com base nos aspectos clínicos: o tamanho do tumor, o envolvimento linfonodal e talvez o grau Ki-67 etc. Mas sabemos hoje que o Oncotype DX ou o MammaPrint também podem ajudar a selecionar quem terá mais ou menos risco de recidiva.

Então, acho que, na prática clínica, não é complexo se olharmos apenas para os estudos clínicos. Os estudos clínicos são bastante simples. Se os critérios forem atendidos, você recebe o medicamento. Se não, você não recebe. Mas, e na prática clínica? Imagine que você tem uma paciente com 1 linfonodo, grau 2, Ki-67 de 20% ou até 15%, mas você tem um Oncotype DX [RS] de 35 ou 40, por exemplo. Para mim, é uma paciente com maior risco. Aquela outra paciente com 2 ou 3 linfonodos, se o RS por exemplo for 10 ou 12. Então, creio que temos de integrar todas as ferramentas disponíveis em nossas mãos para tentar decidir se usaremos goserelina/triptorrelina no cenário adjuvante para pré-menopausa com abemaciclibe também. Abemaciclibe em EBC na pré-menopausa, sinto que tenho que integrar ambos. É difícil identificar quem vai se beneficiar e quem não vai se beneficiar. Eu não sei. O que você pensa sobre isso?

Dr.ª Rugo: Eu concordo. Pode ser muito difícil. Acho que, praticamente com certeza, uso os critérios que estavam no estudo monarchE para decidir sobre o uso, por exemplo, do abemaciclibe. Então, acho que a outra grande escolha que fazemos é usar a supressão da função ovariana em mulheres jovens com um inibidor de aromatase (IA) ou tamoxifeno. E, nessa situação, usarei realmente apenas o risco clínico apresentado nas análises dos estudos SOFT e TEXT. Na maioria das minhas pacientes jovens com menos de 40 anos, uso supressão da função ovariana e, às vezes, como forma de evitar a quimioterapia, tento usar AIs, mas minha abordagem geral é que alguma terapia é melhor do que nenhuma.

Acho que precisamos avaliar a paciente individualmente e acessar as informações que temos sobre o resultado dessas pacientes para tentar decidir para quem vamos oferecer mais ou menos. Então, ao longo do caminho, acho que temos de estar muito conscientes dos problemas de aderência e tentar realmente apoiar as pacientes lembrando da importância do tratamento, mas sem assustá-las, pois aquela jovem com Ki-67 de 5% a 10 % está bem ansiosa devido ao risco de recorrência.

Pode ser difícil. Há situações em que você daria a uma paciente, por exemplo, o inibidor de CDK 4/6 considerando-a de menor risco por não se enquadrar nos critérios do monarchE ?

Dr. Cortés: Se elas não atenderem aos critérios do monarchE, acho que primeiro devemos discutir isso com nossas pacientes cuidadosamente. Em segundo lugar, se houver pacientes que não atendam a todos os critérios, mas tenham um risco muito alto de acordo com as plataformas, é algo que, após discussão, eu consideraria. Mas, certamente, sei que não temos dados suficientes para fundamentar os medicamentos, mas, no fim das contas, nossa paciente está lá e pode entender os prós e os contras. Então, o risco é importante, pelo menos é algo a se considerar.

Dr.ª Rugo: Esse é um ponto muito importante. Nos Estados Unidos, somos limitados por aprovações de seguro, mas acho que em uma paciente com uma doença particularmente de alto risco que não atende os critérios do monarchE, eu consideraria o uso de abemaciclibe e tentaria superar os problemas de autorização com uma revisão entre pares.

Mas acho que, em outra área, por exemplo, tive 2 pacientes recentemente que fizeram mastectomia e depois tiveram recorrência local, uma enquanto tomava tamoxifeno e outra que não estava fazendo nenhuma terapia. São pequenas recidivas locais, não na pele, mas no tecido subcutâneo. Uma paciente tinha um pouco de carcinoma ductal in situ (DCIS) e sabemos que se trata de tecido mamário residual com meio centímetro ou alguns milímetros. As recomendações de alguns oncologistas de mama muito estimados seriam considerar um inibidor de CDK 4/6 nessa situação. O que você faria?

Dr. Cortés: Acho que é uma paciente de risco importante e não temos tantos estudos para esse grupo de pacientes, mas, com certeza, essa é uma paciente que deve ser tratada com todos os melhores medicamentos que tivermos no momento. E, com certeza, abemaciclibe por 2 anos é algo que eu escolheria.

Dr.ª Rugo: Adotei a abordagem de que realmente depende da doença. Se alguém tem doença infiltrando na pele, inibidor de CDK 4/6. Se elas tiverem doença de 2 mm no tecido subcutâneo e não tiverem recebido ET ou apenas ET mínima, acho podemos dizer que elas realmente se enquadram no lado de risco muito baixo e podemos usar a supressão da função ovariana e um IA. Isso mostra a importância de individualizar tudo o que fazemos com cuidado em termos de compreensão do risco.

Com isso, temos realmente destacado a maneira como abordamos nossas pacientes na clínica e acho que é um cenário em constante mudança conforme aprendemos mais e mais.

Realmente gosto de discutir isso com você, Javier, e recomendo que todos continuem na próxima etapa desta atividade.

Capítulo 4: Ensaios genômicos e ctDNA: Como interpretar os resultados?

Hope Rugo, MD: Olá, sou Hope Rugo do Comprehensive Cancer Center da Universidade da Califórnia em San Francisco. Hoje está comigo o Dr. Javier Cortés do Centro Internacional de Oncologia do Câncer de Mama e MEDSIR em Barcelona, Espanha. Bem-vindo, Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Olá, Hope. É bom estar com você hoje.

Dr.ª Rugo: Hoje discutiremos os ensaios genômicos e testes de ctDNA. O que vimos é o uso crescente de ensaios genômicos seguindo as orientações em pacientes com EBC positivo para HR e

negativo para HER2. Mas também sabemos que é difícil decidir sobre os testes e os resultados às vezes podem ser contraditórios ou confusos.

Agora sabemos que tem havido interesse em avaliar o DNA livre de células (cfDNA). No cenário metastático, o usamos com bastante frequência para procurar mutações, o que tem sido extremamente útil e tem nos ajudado a evitar tentar encontrar um lugar para fazer a biópsia quando há apenas doença óssea, ou dor e trauma, por exemplo. Mas, no caso de doença precoce, ainda há muita controvérsia.

Vamos lidar com a primeira questão, que são os ensaios genômicos. Temos vários ensaios, como Oncotype, MammaPrint, por exemplo, e o Prosigna na Espanha. Então, podemos optar por obter dados adicionais sobre subtipagem intrínseca com o BluePrint.

O que você usa na sua prática clínica para determinar o tratamento e como você faz isso?

Dr. Cortés: Obrigado, Hope. Na minha opinião, uso quando estou em dúvida, pois não estou seguro sobre os prós e contras de usar ou não a quimioterapia. Por exemplo, imagine que você tenha uma paciente com um tumor de 3 cm. É uma mulher na pós-menopausa com 1 linfonodo, Ki-67 na faixa de 20%. Eu acho que [um ensaio genômico] aqui pode ajudar muito a decidir se vamos para quimioterapia mais ET ou podemos ir direto para ET.

Acho que, quanto mais usarmos essas plataformas, menos quimioterapia vamos usar sem comprometer o resultado. Então, acho que é algo que precisamos incorporar à prática clínica. Eu não sei, estando nos Estados Unidos, se você concorda ou não.

Dr.ª Rugo: Concordo plenamente e acho importante discutir quando há controvérsia. Agora, há 2 áreas de interesse particular para mim. Uma está no cenário neoadjuvante para doença positiva para HR de alto risco, em que usamos o MammaPrint em nossos estudos de fase 2 I-SPY2 projetados de forma adaptativa.

Uma análise mais aprofundada dos dados desse estudo mostrou que, com uma pontuação mais alta no MammaPrint, que chamamos de High2, a metade superior da extremidade alta, que essas pacientes com doença positiva para HR têm uma chance muito maior de resposta patológica completa (pCR) à quimioterapia neoadjuvante. Elas também podem ter uma resposta mais alta à imunoterapia, algo que está sendo trabalhado com assinaturas genéticas adicionais. Acho que novas assinaturas de genes imunológicos poderão ser incorporadas à compreensão dos benefícios da imunoterapia em doenças positivas para HR. Acho isso empolgante.

Também uso o Oncotype no contexto adjuvante para pacientes que não recebem terapia neoadjuvante. Uma área de interesse são pacientes na pré-menopausa que têm doença com linfonodo positivo. Eu ainda uso esse exame em pacientes nas quais acho que a quimioterapia provavelmente não será benéfica se eu usar a supressão da função ovariana. Porque, no RxPONDER, menos de 20% das mulheres receberam supressão da função ovariana, o que sabemos que melhora os resultados.

Dr. Cortés: Acho que você incorporou bem o MammaPrint no estudo I-SPY2. Eu acho que é muito parecido com um modelo. Você acha que, no futuro, devemos incorporar essas plataformas para escalar ou desescalar tratamentos no cenário adjuvante ou neoadjuvante? Temos que integrar isso à pesquisa clínica também?

Dr.ª Rugo: Na verdade, acho que agora temos muitos dados para mostrar que há subconjuntos de pacientes com pontuações mais altas que se beneficiam mais da quimioterapia e as que podem se

beneficiar mais de agentes direcionados. Acho que precisamos de um pouco mais de dados antes que isso se torne uma prática de rotina. Mas sinto que a incorporação desses tipos de dados nos ajudaria a entender melhor o RxPONDER. Só precisamos ir um passo além dos próprios ensaios. Agora poderíamos dizer que isso corresponde a pontuações de Oncotype altas > 25. Acho que já estamos usando isso até certo ponto.

Acho que você levantou um ponto importante, que é que realmente não sabemos como usar esses testes da melhor maneira em pacientes nos quais estamos preocupados com a resposta ao tratamento. Então, uma vez que as pacientes tenham feito tratamento e tenham uma pontuação alta, sabemos que ainda correm alto risco de recidiva. Portanto, há interesse no cfDNA para tentar entender quais pacientes correm maior risco de recidiva.

Você acha que isto está pronto para uso na prática ou deve ser usado apenas no contexto de estudos clínicos?

Dr. Cortés: Na minha opinião, poderia ser ótimo para a prática clínica na doença metastática para tentar otimizar diferentes mutações.

Mas, no cenário de câncer de mama precoce, acho não deve ser usado fora dos estudos clínicos por 2 razões principais. A primeira é que não temos certeza se devemos mudar o tratamento com base nos resultados dessa análise de ctDNA. A segunda são as pacientes com aumento nesse DNA que poderiam ter dificuldade em viver sabendo que a possibilidade de recidiva é maior do que a esperada sem fazer nada a respeito.

Então, acho que, por essas 2 razões, temos de ser muito cautelosos ao usar essa análise na prática clínica no cenário do câncer de mama precoce. Não sei se você concorda ou não, Hope.

Dr.ª Rugo: Eu concordo completamente. Temos alguns dados fascinantes do I-SPY mostrando que um pequeno número de pacientes que têm cfDNA no momento da cirurgia após a terapia neoadjuvante não tiveram recorrência logo após, ou mesmo durante, nosso acompanhamento. Sabemos que aumenta o risco de ter cfDNA relacionado ao tumor após receber seu tratamento. Mas também sabemos que há muitas maneiras de modificar esse risco que já incorporamos à prática clínica. Portanto, acho que precisamos dos estudos clínicos para nos dizer que mudar o tratamento e modificar a avaliação de risco apenas com base no cfDNA muda o resultado. Ainda não temos certeza, então, não deveríamos usar esse teste na prática clínica padrão no momento.

Com isso, acho que tivemos uma ótima discussão e parece que estamos concordando em todos os pontos, como sempre. Acho que fizemos grandes avanços, mas também precisamos avaliar nossa tecnologia com cuidado.

Agradeço por você me acompanhar hoje, Javier, e ao nosso público, peço que continuem na próxima parte desta atividade.

Capítulo 5: Resumo

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Agradeço por sua participação nesta atividade e espero que você a tenha achado educativa e útil. É muito bom ver quantos avanços fizemos para as pacientes, particularmente para aquelas com câncer de mama positivo para RH de alto risco, com os agentes disponíveis atualmente, como o abemaciclibe e o olaparibe.

É muito importante pensar no cuidado multidisciplinar ao tomar decisões sobre essas pacientes de alto risco e incorporar informações não apenas do oncologista clínico, mas também do oncologista cirúrgico, do radioterapeuta e do patologista. Também é importante incorporar o uso de ensaios genômicos ao tomar decisões sobre quimioterapia sistêmica.

Agradeço novamente por sua participação. Responda às perguntas a seguir e faça a avaliação.

Esta transcrição não foi editada.

Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/983866

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC

Medscape