

# Comparação entre o teste Oncotype DX e critérios prognósticos padronizados em câncer de mama receptor de estrogênio positivo em estágio inicial

Comparison between Oncotype DX test and standard prognostic criteria in estrogen receptor positive early-stage breast cancer

Marcelo Roberto Pereira Freitas<sup>1</sup>, Sergio Daniel Simon<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar o prognóstico estimado por critérios prognósticos padronizados e o prognóstico estimado pelo Oncotype DX. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo 22 pacientes com receptor de estrogênio positivo, portadoras de câncer de mama em estágio inicial que possuíam uma pontuação disponível avaliada pelo teste Oncotype DX. **Resultados:** O valor Kappa entre o teste Oncotype DX e os critérios prognósticos padrão foi: Adjuvant! (K = 0,091), Adjuvant! (Transbig) (K = 0,182) e *National Comprehensive Cancer Network* (K = 0,091). O teste exato de Fisher não mostrou correlação entre Oncotype DX e os critérios prognósticos padronizados. **Conclusão:** Os critérios prognósticos padronizados não mostraram correlação com o teste Oncotype DX.

**Descritores:** Neoplasias da mama/diagnóstico; Perfilação de expressão gênica

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the prognosis estimated by standard prognostic criteria *versus* the prognosis estimated by the Oncotype DX. **Methods:** A retrospective study was performed on 22 patients with positive estrogen receptor, early-stage breast cancer who had an Oncotype DX recurrence score available. **Results:** Kappa value between Oncotype DX and standard prognostic criteria was: Adjuvant! (K = 0.091), Adjuvant! (Transbig) (K = 0.182) and National Comprehensive Cancer Network (K = 0.091). The Fisher's exact test did not show correlation between Oncotype and standard prognostic criteria. **Conclusion:** Standard prognostic criteria showed no correlation with Oncotype DX.

**Keywords:** Breast neoplasms/diagnosis; Gene expression profiling

## INTRODUÇÃO

Em países desenvolvidos, aproximadamente 65% das mulheres com câncer de mama invasivo possuem doença com linfonodos negativos, à ocasião do diagnóstico, e é esperado que 85% dessas mulheres estejam vivas e livres de metástases à distância após 10 anos<sup>(1,2)</sup>. A quimioterapia nesse grupo de pacientes, especialmente entre as pacientes com receptor de estrogênio (RE) positivo, tratadas com a terapia hormonal adjuvante, oferece apenas uma modesta melhora na sobrevida de 10 anos<sup>(2-4)</sup>.

Entretanto, a maioria das pacientes com tumores pequenos e linfonodos axilares negativos tem indicação de quimioterapia adjuvante<sup>(5,6)</sup>. As atuais diretrizes clínicas possuem critérios conflitantes para a seleção de pacientes que não irão se beneficiar da quimioterapia. Isso se deve, em grande parte, à nossa capacidade limitada de identificar pacientes individuais que provavelmente não irão obter benefício desse tratamento. Consequentemente, a quimioterapia é oferecida a um grande grupo de pacientes que poderiam ser curadas apenas com o tratamento locorregional e terapia endócrina. Métodos mais precisos de avaliação do risco poderiam evitar a toxicidade da quimioterapia nessas pacientes<sup>(7)</sup>.

Atualmente, a indicação de terapia sistêmica adjuvante leva em consideração o risco de recorrência da doença, o benefício estimado da terapia adjuvante, a toxicidade do tratamento e as comorbidades. Os classificadores convencionais do risco incluem as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), as recomendações do consenso de St. Gallen e o Adju-

Estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Centro Paulista de Oncologia – CPO, São Paulo (SP), Brasil; Centro de Hematologia, Oncologia e Transplante de Medula Óssea – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Centro Paulista de Oncologia – CPO, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Roberto Pereira Freitas – Laboratório de Biologia Molecular do Câncer – Rua Pedro de Toledo, 669, 11º andar – Vila Clementino – CEP 04039-020 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 5539-6151 – E-mail: docfreitas@gmail.com

Data de submissão: 8/4/2011 – Data de aceite: 27/6/2011

Conflitos de interesse: não há

vant! Online. Esses classificadores estimam o risco de recorrência considerando alguns critérios, como as características clínicas e histológicas. Os dados do estudo clínico e a experiência dos médicos corroboram o desenvolvimento e as atualizações regulares desses classificadores e alguns estudos mostraram uma capacidade preditiva significativa<sup>(8)</sup>.

O consenso de especialistas St. Gallen define três categorias de risco de recorrência. O grupo de baixo risco inclui as pacientes com tumores com todas as seguintes características: linfonodos axilares negativos, pT < 2 cm, grau 1, ausência de invasão vascular, RE ou receptor de progesterona (PgR) positivo, HER2 negativo e idade > 35 anos. O grupo de risco intermediário refere-se às pacientes com linfonodos axilares negativos e pelo menos uma das seguintes características: pT > 2 cm, grau 2 ou 3, invasão vascular, HER2 positivo, RE e PgR negativo, idade < 35 anos ou pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos e RE e/ou PgR positivo e HER2 negativo. O grupo de alto risco inclui pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos e RE e PgR negativos ou HER2 positivo, ou > 4 linfonodos positivos. Não há indicação de quimioterapia adjuvante para o grupo de baixo risco e essa modalidade de tratamento sempre deve ser indicada no grupo de alto risco<sup>(9,10)</sup>.

As recomendações da NCCN excluem a quimioterapia para pacientes com tumores bem diferenciados de até 1 cm e sem características desfavoráveis. Nas pacientes com tumores de mama maiores que 1 cm, linfonodos negativos e receptores hormonais positivos, recomenda-se a terapia endócrina associada à quimioterapia (categoria 1)<sup>(11)</sup>.

Adjuvant! é um programa de computador que estima o risco de recorrência e mortalidade de cada paciente individual, também fornecendo estimativas dos benefícios por cada modalidade proposta de terapia adjuvante. Esse programa baseia-se em projeções. Em razão da multiplicidade de fontes de erro e incerteza de suas interações, Adjuvant! não calcula um intervalo de confiança de 95% para suas estimativas<sup>(12,13)</sup>. Esse programa foi validado com uso de registro de tumores da província de Columbia Britânica, no Canadá. Os resultados obtidos com o atual acompanhamento de 4.083 mulheres com câncer de mama T1-2, N0-1, M0 foram comparados com a sobrevida geral (SG) prevista de 10 anos e a sobrevida livre de eventos (SLE) para cada paciente. A SG e a SLE estimadas por Adjuvant! foram 71,7 e 71% e os resultados observados foram 72 e 70,1%, respectivamente. Adjuvant! é constantemente aprimorado e atualizado com a publicação de novos estudos clínicos e está em sua versão 8.0<sup>(14)</sup>.

Recentemente, a análise da expressão gênica no câncer de mama surgiu como uma ferramenta capaz de refinar o prognóstico e individualizar as recomendações

do tratamento adjuvante sistêmico. Oncotype DX usa uma reação em cadeia de polimerase da transcriptase reversa para quantificar a expressão do mRNA específico de 16 genes do câncer e 5 genes de referência, que foram selecionados com base em seu valor preditivo e prognóstico, em pacientes com linfonodos negativos e RE positivo, tratadas com tamoxifeno. O resultado do teste é expresso em um escore de recorrência (ER).

Os níveis de expressão desses genes são usados para classificar pacientes nas seguintes categorias: baixo risco (ER < 18), risco intermediário (ER > 18 e < 31) e alto risco (ER > 31). As estimativas das taxas de recorrência à distância, após 10 anos, nos grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco foram 6,8% (IC95%: 4,0-9,6), 14,3% (IC95%: 8,3-0,3), e 30,5% (IC95%: 23,6-7,4), respectivamente<sup>(15)</sup>.

Outra utilidade importante do Oncotype DX é sua capacidade de prever os benefícios da quimioterapia adjuvante. O ensaio de 21 genes foi realizado em um subconjunto de 651 pacientes do estudo B-20, que randomizou mulheres com câncer de mama com RE positivos e linfonodos negativos para receberem tamoxifeno durante 5 anos, isoladamente ou em associação à quimioterapia com MF ou CMF (M: metotrexato, F: fluoruracil e C: ciclofosfamida). O teste de interação entre o tratamento quimioterápico e o ER foi estatisticamente significativo. Pacientes com alto ER tiveram um grande benefício com a quimioterapia, enquanto aquelas com tumores de baixo ER obtiveram mínimo ou nenhum benefício da quimioterapia. As pacientes com tumores com ER intermediário não pareceram obter grandes benefícios, mas a incerteza da estimativa não pode excluir um benefício clinicamente importante<sup>(16)</sup>.

Achados semelhantes foram relatados em outro estudo comparando o tamoxifeno e tamoxifeno + quimioterapia com ciclofosfamida, doxorrubicina e fluorouracil, em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama com linfonodo positivo e receptor hormonal positivo<sup>(17)</sup>.

Embora realizada retrospectivamente, a validação do Oncotype DX usando um conjunto de dados de estudos clínicos coletados prospectivamente, embora coletados de tecidos retrospectivamente no conjunto de dados, pode ser considerado como nível de evidência I para uso nesse ensaio. As recomendações da *American Society of Clinical Oncology* para o uso de marcadores tumorais no câncer de mama afirmam que o ensaio Oncotype DX pode ser usado para prever o risco de recorrência em pacientes tratadas com tamoxifeno, e para identificar as pacientes das quais se espera obter o máximo benefício terapêutico do tamoxifeno adjuvante e que podem não necessitar de quimioterapia adjuvante. Os dados atuais são insuficientes para comentarmos se essas combinações podem ser aplicadas às terapias hormonais além do tamoxifeno, ou se esse ensaio aplica-se a outros esque-

mas quimioterápicos<sup>(18)</sup>. Todas as recomendações envolvendo o uso de ER na tomada de decisão terapêutica são classificadas como nível de evidência 2B<sup>(11)</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi comparar o prognóstico estimado por critérios prognósticos padronizado e pelo Oncotype DX.

## MÉTODOS

### Pacientes

Este estudo foi realizado com dados clínicos de pacientes atendidas em três centros médicos brasileiros: Hospital Israelita Albert Einstein e Centro Paulista de Oncologia, em São Paulo (SP), e Centro de Hematologia, Oncologia e Transplante de Medula Óssea em Porto Alegre/ (RS). O Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein aprovou o protocolo (0215.0.028.000-08) e todas as pacientes forneceram o consentimento informado por escrito para participar do estudo.

As pacientes eram elegíveis para inclusão caso tivessem receptores de estrogênio positivos; câncer de mama em estágio inicial, diagnosticado entre 2006 e 2008, e ER com o método Oncotype DX disponível. Vinte e duas pacientes foram incluídas neste estudo retrospectivo.

### Métodos

A comparação com o risco de recorrência estimado por Oncotype DX foi realizada com a classificação de risco de NCCN (alta e baixa) e os critérios de St. Gallen (baixo, intermediário e alto).

Para a comparação com Adjuvant! (versão 8.0) foram usadas duas estratégias: a) o valor obtido com o percentil de risco de recorrência em 10 anos com a redução dos efeitos de 5 anos de administração de tamoxifeno, previstos pelo Adjuvant! foi transformado em grupos de risco (baixo, intermediário e alto), usando o gráfico de recorrência à distância do Oncotype DX; b) usando os critérios do consórcio Transbig, que definem o grupo de baixo risco clínico e incluem pacientes com câncer de mama com probabilidade de sobrevida de 10 anos de pelo menos 88%, se os seus tumores fossem positivos em mais de 1% dos casos para a expressão de RE, considerando o uso de 5 anos de tamoxifeno.

### Análises estatísticas

O teste exato de Fisher e o teste de Kappa de concordância foram usados para a comparação entre os grupos.

## RESULTADOS

A idade mediana das pacientes foi 52,9 anos (variação de 39 a 79 anos). Todas as pacientes tinham câncer de mama com RE positivo e HER2 negativo. Dezenove pacientes (86%) tinham tumores < 2cm, 18 (82%) pacientes não tinham envolvimento axilar e quatro pacientes tinham linfonodos positivos (dois casos de micrometástase e dois casos de macrometástase). A proporção de pacientes com tumores de grau histológico 1, 2 e 3 foi de 9, 68 e 23%, respectivamente.

Os critérios de St.Gallen e NCCN classificam poucas pacientes no grupo de baixo risco. Os critérios do consórcio Transbig para classificar as pacientes nas categorias de risco previstas por Adjuvant! identificam mais pacientes com baixo risco de usar o percentil de risco (Tabela 1).

Os critérios prognósticos padronizado não mostraram correlação com o método Oncotype DX (Tabela 2), que foi corroborado pelos resultados do coeficiente Kappa. O valor Kappa entre Oncotype DX e Adjuvant! foi (K = 0,091), Adjuvant! (Transbig) (K = 0,182) e NCCN (K = 0,091).

Tabela 1. Distribuição de pacientes em cada categoria de risco

Categoria de risco	Oncotype DX	Adjuvant! (percentile de risco)	Adjuvant! (Transbig)	St. Gallen	NCCN
Baixo	50	13,6	63,6	0	4,5
Intermediário/alto	50	86,4	36,4	100	95,5

Valores expressos em %.  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Tabela 2. Comparação entre Oncotype DX e critérios prognósticos padronizados

	Oncotype DX		
	Baixo	Intermediário/Alto	Valor p
Adjuvant!			
Baixo	1	2	1,0
Intermediário/alto	10	9	
Adjuvant! (Transbig)			
Baixo	8	6	0,659
Intermediário/alto	3	5	
NCCN			
Baixo	1	0	1,0
Intermediário/alto	10	11	

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

## DISCUSSÃO

O Oncotype DX reclassificou o grupo de risco de um grande número de pacientes, mostrando que os classificadores convencionais do risco não se correlacionam bem com a análise da expressão gênica. A reclassificação demonstra o importante impacto do Oncotype DX, uma vez que a mudança das pacientes da categoria de

alto risco para baixo risco reduz o número de pacientes que poderiam ser submetidas à quimioterapia desnecessária.

Isso foi mais expressivo com o uso dos critérios NCCN e St. Gallen, uma vez que esses classificaram quase todas as pacientes como grupo de risco intermediário ou alto. O teste Oncotype DX reclassificou 50% das pacientes para a categoria de baixo risco. Dados semelhantes foram apresentados por Paik et al., já que que 92,1% das 668 pacientes inscritas no estudo NSABP B-14 foram consideradas como risco intermediário ou alto pelos critérios NCCN e St. Gallen, e 50,6% das pacientes classificadas como baixo risco pelo teste Oncotype DX<sup>(19)</sup>.

A incapacidade dos critérios St. Gallen para identificar as pacientes de baixo risco também foi demonstrada em um estudo que comparou um teste de assinatura de 70 genes (outro teste para análise da expressão gênica) com os critérios de St. Gallen. A assinatura de 70 genes leva a uma redução de 20 a 30% no número de mulheres que de outra maneira receberiam quimioterapia<sup>(8)</sup>.

O uso dos valores de percentil para comparação entre o risco de recorrência com Oncotype DX e Adjuvant! não mostrou correlação e poucas pacientes foram classificadas como baixo risco. Uma razão é a de que as estimativas de recorrência do Oncotype DX são apenas para as recorrências à distância (risco de doença metastática), ao passo que a estimativa de recorrência proporcionada pelo Adjuvant! é para todas as causas de recorrência (câncer de mama local, regional, contralateral e recorrência à distância). Portanto, as estimativas do risco de recorrência por Adjuvant! são, em geral, mais altas do que aquelas do teste Oncotype DX<sup>(13)</sup>. Entretanto, demonstrou-se que há uma associação entre Oncotype DX e o risco de recorrência local ou regional<sup>(20)</sup>.

Como o risco de recorrência à distância está intimamente ligado ao risco de morte pelo câncer de mama, as comparações mais apropriadas são aquelas entre o risco de mortalidade pelo câncer de mama, como estimado por Adjuvant!, e o risco de recorrência à distância, proporcionado pelo teste Oncotype DX<sup>(13)</sup>. Entretanto, quando as pacientes são classificadas em grupos de risco usando as probabilidades de sobrevida global calculadas por Adjuvant!, a ausência de correlação permanece.

A comparação entre Adjuvant! e o ensaio de assinaturas gênicas foi realizada em três estudos, mostrando que os testes de expressão gênica são um preditor mais preciso da recidiva e sobrevida global, e que, combinando-os com os preditores convencionais, podem fornecer maior quantidade de informações<sup>(8,21-23)</sup>.

Os critérios prognósticos padronizado possuem componentes qualitativos ou subjetivos que adicionam variabilidade às estimativas de risco. Além disso, as diferenças entre os critérios ou seu uso em diferentes

classificadores pode resultar em estimativas de risco significativamente diferentes nas mesmas pacientes.

## CONCLUSÃO

Os critérios prognósticos padronizado não mostraram correlação com Oncotype DX.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Carlos Henrique Escosteguy Barrios, Dr. Oren Smaletz e Dr. René Gansl pela cooperação no encaminhamento de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Ghafoor A, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Thun M. Trends in breast cancer by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(6):342-55.
- Fisher B, Jeong JH, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Treatment of lymph-nodenegative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: longterm findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004;364(9437):858-68.
- Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet.* 1998;352(9132):930-42.
- Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006;295(14):1658-67.
- Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, Anderson S, Fisher ER, Wittliff JL, et al. Prognosis and Treatment of Patients with Breast Tumors of One Centimeter or Less and Negative Axillary Lymph Nodes. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(2):112-20.
- Baum M, Ravdin PM. Decision-making in early breast cancer guidelines and decision tools. *Eur J Cancer.* 2002;38(6):745-9.
- Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):R25.
- Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):358-69.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133-44.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology - breast cancer. NCCN; 2008. v.2.
- Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):980-91.
- Adjuvant Program[Internet]. [cited 2011 Sep 14]. Available from : <http://www.adjuvantonline.com>
- Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-Based Validation of the Prognostic Model ADJUVANT for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2716-25.

15. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-26.
16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726-34.
17. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, Yeh I, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer. 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2007; Dec 13-16. San Antonio, TX: abstract 10.
18. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
19. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Kim W, Baker J, et al. Risk classification of breast cancer patients by the recurrence score assay: comparison to guidelines based on patient age, tumor size, and tumor grade. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;88 (Suppl. 1):S21.
20. Mamounas E, Tang G, Bryant J, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay (RS) and risk of loco-regional failure in node-negative, ER-positive breast cancer: Results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 94:S16.
21. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4063-71.
22. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1183-92.
23. Bryant J. Toward a more rational selection of tailored adjuvant therapy. 9th International St. Gallen Oncology Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. St. Gallen, Switzerland; 2005.