



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Sumário das Evidências e Recomendação para o uso do teste EndoPredict® para avaliação do prognóstico de pacientes portadores de câncer de mama.

Porto Alegre, Junho de 2018.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed Federação RS

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Título: Sumário das Evidências e Recomendação para o uso do teste EndoPredict® para avaliação do prognóstico de pacientes com câncer de mama.

Revisores e Consultores: Dra. Roberta P. Lunkes, Dr. Vítor M. Martins, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dra. Alessandra Morelle.

Data da Revisão: Junho de 2018

Síntese da Recomendação

Objetivo: Avaliar a eficácia do teste EndoPredict® para avaliação de prognóstico do câncer de mama.

Introdução:

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma. A sobrevivência do câncer de mama depende da biologia do tumor, do estágio da doença no diagnóstico e do tratamento recebido.

Os tratamentos principais incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e tratamentos biológicos. Nas mulheres com câncer de mama precoce a indicação de terapia adjuvante sistêmica é baseada no risco de recorrência.

Todas as mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama não metastático devem ser testadas para expressão de receptor hormonal e para hiperexpressão HER2. Além de serem prognósticas, essas informações podem ser usadas para estabelecer planos individualizados de terapia adjuvante.

O uso disseminado de tratamento adjuvante sistêmico reduziu a mortalidade do câncer de mama no mundo ocidental. Infelizmente, muitos pacientes não são tratados adequadamente, sendo alguns super-tratados (quando eles poderiam ser curados apenas com terapia local).

A emergência de técnicas genômicas com a habilidade de simultaneamente medir a expressão de milhares de genes, levou a identificação de perfis prognósticos baseados em biologia, vários destes validados e em uso clínico.

O Endopredict é um exame prognóstico que prediz a chance de mulheres com câncer de mama precoce com receptor de estrogênio positivo e receptor HER2 negativo de desenvolver metástases em 10 anos do diagnóstico inicial. Pode ser usado em mulheres sem linfonodos comprometidos e nas que apresentam até 3 linfonodos positivos. Esse teste não foi validado para homens.

O teste usa RNA isolado de tecido tumoral fixado em formalina e embebido em parafina. O teste deve ser realizado por equipe laboratorial experiente

usando reagentes validados e equipamentos seguindo as orientações do fabricante. O resultado demora cerca de dois dias e pode ser realizado em laboratório local.

6. Interpretações e Recomendação

Desfechos Primordiais

Nenhum estudo avaliou desfechos clínicos primordiais comparando pacientes nos quais o Endopredict foi incluído à árvore de decisão terapêutica aqueles que não utilizaram este método.

Desfechos secundários

▪ **Prognóstico**

O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo, com até três linfonodos positivos é fator prognóstico independente para a chance de metástases a distância em 10 anos. Baseado em análise retrospectivas de 3 coortes.

O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo com até três linfonodos positivos parece ser fator prognóstico para a chance de recorrência local. Baseado em análise retrospectivas de uma coorte.

▪ **Uso de Quimioterapia**

A realização do teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo pode reduzir a prescrição de quimioterapia adjuvante em pacientes classificadas como de baixo risco. Baseado em duas análises retrospectivas.

1. O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo, com até três linfonodos positivos é fator prognóstico independente para a chance de metástases a distância em 10 anos. (Grau de Recomendação B).

2. O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo com até três linfonodos positivos parece ser fator prognóstico para a chance de recorrência local. (Grau de Recomendação B).

3. A realização do teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo pode reduzir a prescrição de quimioterapia adjuvante em pacientes classificadas como de baixo risco.

4. Não há, até o momento, estudos que tenham demonstrado que a inclusão do Endopredict à árvore de decisão terapêutica esteja associada a algum desfecho primordial (mortalidade, sobrevivência livre de doença, qualidade de vida).

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Roberta P. Lunkes

Dr. Vítor M. Martins

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médico Consultor:

Dra. Alessandra Morelle

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. Condição Clínica

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma.

A sobrevida do câncer de mama depende da biologia do tumor, do estágio da doença no diagnóstico e do tratamento recebido. Mais de 90% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama precoce sobrevive por pelo menos 5 anos. Em contraste apenas 13% das diagnosticadas com doença avançada sobrevivem mais de 5 anos.

Os tratamentos principais incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e tratamentos biológicos. Nas mulheres com câncer de mama precoce a indicação de terapia adjuvante sistêmica é baseada no risco de recorrência.

Todas as mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama não metastático devem ser testadas para expressão de receptor hormonal e para hiperexpressão HER2. Além de serem prognósticas, essas informações podem ser usadas para estabelecer planos individualizados de terapia adjuvante.

O uso disseminado de tratamento adjuvante sistêmico reduziu a mortalidade do câncer de mama no mundo ocidental. Infelizmente, muitos pacientes não são tratados adequadamente, com alguns sendo super-tratados (quando eles poderiam ser curados apenas com terapia local).

O uso de fatores prognósticos ajuda a selecionar os pacientes com maior risco de recorrência e potencialmente personalizar a terapia adjuvante, identificando quais tratamentos teriam mais chance beneficiar cada paciente, poupando exposição desnecessária a terapias caras e potencialmente tóxicas.

A emergência de técnicas genômicas com a habilidade de simultaneamente medir a expressão de milhares de genes, levou a identificação de perfis prognósticos baseados em biologia, vários destes validados e em uso clínico.

2. Descrição do Produto

O EndoPredict é um exame prognóstico que prediz a chance de mulheres com câncer de mama precoce com receptor de estrogênio positivo e receptor HER2 negativo de desenvolver metástases em 10 anos do diagnóstico inicial. Pode ser usado em mulheres sem linfonodos comprometidos e nas que apresentam até 3 linfonodos positivos. Esse teste não foi validado para homens.

Analisa a expressão de RNA de 8 genes-alvo, 3 genes de normalização e um gene controle, criando um escore matemático numa escala de 0 a 15 (Escore EP). Escores menores que 5 são designados de baixo risco e escores maiores ou iguais a 5 são designados de alto risco. Esses dados podem ser combinados com fatores clínicos do tumor (tamanho e número de linfonodos), criando um escore de probabilidade de metástases em 10 anos (Escore EPclin). Escores menores que 3,3 são designados baixo risco e escores maiores ou iguais a 3,3 são designados alto risco.

O teste usa RNA isolado de tecido tumoral fixado em formalina e embebido em parafina. O teste deve ser realizado por equipe laboratorial experiente usando reagentes validados e equipamentos seguindo as orientações do fabricante. O resultado demora cerca de dois dias e pode ser realizado em laboratório local.

3. Objetivo da Recomendação

Avaliar a eficácia do teste EndoPredict® para avaliação de prognóstico do câncer de mama.

4. Resultados

4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE (NHS - Inglaterra): **EndoPredict gene expression profiling assay for assessing risk of breast cancer recurrence. Medtech innovation briefing,2015.** A evidência clínica publicada resumida nesse resumo vem de três estudos de validação analítica e cinco estudos de validação clínica em que este teste se mostrou reprodutível e com poder prognóstico. Em um estudo de avaliação de impacto, o resultado do EndoPredict mudou decisões terapêuticas. Uma análise de custo-efetividade encontrou que usar o

EndoPredict em combinação com os guidelines clínicos não britânicos custou menos e mais efetivo que a estratificação de risco clínica dos guidelines isolada.

- CADTH (Canadá – Governo Federal): **Gene Expression Tests for Women with Early Stage Breast Cancer: A Review of Clinical Utility and Cost-Effectiveness, 2017.** Um estudo clínico comparativo avaliou os testes Oncotype DX e EndoPredict no câncer de mama. Este estudo avaliou o valor prognóstico de ambos os testes e encontrou que eles produzem uma quantidade semelhante de informação prognóstica para recorrência à distância ocorrendo nos primeiros 5 anos. EndoPredict proporcionou mais informação prognóstica para recorrência à distância entre 5 e 10 anos. O *hazard ratio* para baixo versus alto risco pelo EndoPredict foi maior quando comparada a do Oncotype DX. No geral, esses resultados indicam que ambos são testes potencialmente úteis em determinar o risco de recorrência à distância.

- National Guideline Clearinghouse (NGC):

- **Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, 2016.** Em relação ao EndoPredict:

- Se a paciente tem câncer de mama RE/RP positivo, HER2 negativo, linfonodo negativo, o clínico pode usar o escore de risco de 12 genes (EndoPredict) para guiar decisões em quimioterapia adjuvante sistêmica. Tipo: baseado em evidência. Qualidade da evidência: intermediária. Grau de recomendação: moderado.

- Se a paciente tem câncer de mama RE/RP positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, o clínico não deve usar o escore de risco de 12 genes (EndoPredict) para guiar decisões em quimioterapia adjuvante sistêmica. Tipo: baseado em evidência. Qualidade da evidência: insuficiente. Grau de recomendação: moderado.

- Se a paciente cancer de mama HER2 positivo ou triplo negativo, o clínico não deve usar o escore de risco de 12 genes (EndoPredict) para guiar decisões em quimioterapia adjuvante sistêmica. Tipo: consenso informal. Qualidade da evidência: insuficiente. Grau de recomendação: alto.

- **Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer, 2017.** Oncotype DX, Prosigna e Endopredict em pacientes com tumores com receptores de estrogênio positivos, que usam tamoxifeno, identificaram uma população de baixo risco com prognóstico favorável, podendo embasar em evidência a decisão de não realizar quimioterapia. É consenso desde grupo de trabalho, que neste momento, a evidência é mais extensa para o Oncotype DX em respeito a valor prognóstico e preditivo.

4.2 Resultados da busca da literatura:

- Estudos não-randomizados

Estudo	Metodologia	Resultados
Sestak, I Jama Oncology, 2018	- Coorte retrospectiva, coorte TransATAC - Comparou: Oncotype Dx RS (RS) Prosigma RC (ROR) Breast Cancer Index (BCI) EndoPredict (EPclin) Clinical Treatment Score (CTS) 4-marker immunohistochemical Score (ICH4) - 774 mulheres pós-menopáusicas com RE positivo, HER2 negativo	- Linfonodo negativo (591 pacientes): > ROR HR 2,56 IC 1,96-3,35 > BCI HR 2,46 IC 1,88 – 3,23 > EPclin HR 2,14 IC 1,71 – 2,68 - Até 3 linfonodos positivos (183 pacientes) CTS HR 1,63 IC 1,20 – 2,21 BCI HR 1,67 IC 1,21 - 2,29 EPclin HR 1,69 IC 1,29 – 2,22
Fallowfield L	- Coorte prospectiva medindo a	- 149 pacientes, 50 tinham envolvimento

<p>Psychooncology, 2018</p>	<p>decisão de realizar quimioterapia adjuvante antes e após a realização o EndoPredict - 07/2015 e 10/2016 na Inglaterra</p> <p>- Pacientes com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo classificados como de risco intermediário por critérios clínicos-patológicos padrão</p> <p>- Decisão dividida entre o oncologista e o paciente sobre a realização da quimioterapia adjuvante > após essa decisão ter sido gravada os pacientes que aceitavam eram testados com o EndoPredict</p>	<p>linfonodal</p> <p>- Decisão inicial compartilhada: Terapia endócrina isolada: 88 (59,1%)</p> <p>> EPclin alto risco: 42 - 28 pacientes trocados para tto com quimio</p> <p>> EPclin baixo risco: 46 – nenhum trocou o tratamento</p> <p>Terapia endócrina e quimio: 61 (40,9%)</p> <p>> EPclin alto risco: 32 – 3 pacientes trocaram para tto isolado</p> <p>> EPclin baixo risco: 29 – 24 pacientes trocaram para tto isolado</p> <p>- A confiança dos oncologistas na decisão aumentou significativamente com o resultado do EPclin ($p < 0,002$)</p> <p>- Pacientes com decisão de descalonamento do tratamento tiveram escores de ansiedade significativamente menores ($p 0,045$)</p> <p>- Conflito de decisão geral e a incerteza caíram significativamente após o teste ($p < 0,022$)</p>
<p>Bols, A PLOS one, 2017</p>	<p>- Análise retrospectiva</p> <p>- Comparou o Endopredict com o MammaPrint</p> <p>- 44 pacientes com câncer de mama, ER positivo, HER2 negativo</p> <p>- incluiu pacientes com LNF positivos (40%)</p>	<p>- Mammaprint: Baixo risco: 17 pacientes (38%) vs Alto risco: 28 pacientes (62%)</p> <p>- EP: Baixo risco: 8 pacientes (18%) vs Alto risco: 36 pacientes (82%)</p> <p>- EPclin: Baixo risco: 17 pacientes (39%) vs Alto risco: 27 pacientes (61%)</p> <p>- Concordância geral entre o Mammaprint e o EP: 63,4%</p> <p>- Concordância geral entre o Mammaprint e o EPclin: 66%</p> <p>- Dados do seguimento de 33 pacientes estavam disponíveis (entre 20 e 96 meses), 4 pacientes apresentaram metástases à distância, todos haviam sido classificados como alto risco pelo EndoPredict e 3 pelo Mammaprint</p>
<p>Palaez-Garcia, A PLOS one, 2017</p>	<p>- Análise retrospectiva, estudo piloto</p> <p>- Comparou o Endopredict com o MammaPrint</p> <p>- 40 pacientes com câncer de mama, ER positivo, HER2 negativo</p> <p>- incluiu pacientes com LNF positivos (20%)</p>	<p>- Mammaprint: Baixo risco: 20 pacientes Alto risco: 20 pacientes</p> <p>- EPclin: Baixo risco: 15 pacientes Alto risco: 25 pacientes</p> <p>- Concordância geral: 75%</p>
<p>Buss R JNCI, 2016</p>	<p>- Coorte retrospectiva, coorte TransATAC</p> <p>- Avaliar o valor prognóstico do EP e EPclin (Endopredict) para recorrência à distância em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo</p>	<p>- 928 pacientes</p> <p>- EP e EPclin foram altamente prognósticos ao longo dos 10 anos</p> <p>- Epclin foi mais prognóstico que o EP em todas as janelas de tempo, exceto nos pacientes com LNF negativos nos anos 0 a 5.</p> <p>- EP e EPclin proveram mais informação</p>

	<p>tratadas com tamoxifeno ou anastrozol monoterapia em relação ao escore clínico de tratamento (CTS) e comparar com a habilidade prognóstica do Oncotype Dx RS (RS).</p> <p>- Baixo risco de recorrência foi estabelecido como 10% em 10 anos</p> <p>- Pontos de corte: EP baixo risco (<5), EP alto risco (≥ 5), EPclin baixo risco (<3,3), EPclin alto risco ($\geq 3,3$) RS baixo risco (<18), RS alto risco (> 31)</p> <p>- Desfecho primário: sobrevida livre de recorrência a distancia (DRFS)</p>	<p>prognóstica que o RS nos anos 0 a 10.</p> <p>- EP teve poder prognóstico semelhante ao RS entre os anos 0 a 5 em todos os subgrupos.</p> <p>- Nos pacientes LNF negativos, EP e EPclin tiveram performance muito semelhante ao RS</p> <p>- Nos pacientes LNF positivos, EPclin foi superior ao RS</p> <p>- EP e EPclin foram superiores ao RS nos anos 5 a 10</p> <p>- Índice de recorrência à distância em 10 anos: EPclin 5,8 IC 4 – 8,3% IC 4-8,3 vs RS 10,1 IC 7,7 – 13,1</p> <p>- Comparação entre alto e baixo risco: EPclin HR 5,99 IC 3,94 – 9,11* RS HR 2,73 IC 1,91 – 3,89*</p>
<p>Martin M</p> <p>Breast Cancer Res Treat, 2016</p>	<p>- Análise retrospectiva</p> <p>- Pacientes incluídos no ECR GEICAM 9906</p> <p>- Comparou o Endopredict com o ROR</p> <p>- 536 mulheres pré e pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo, com linfonodos positivos e submetidas à quimioterapia.</p>	<p>- Sobrevida livre de metástases em 10 anos na categoria baixo risco: ROR-S 87%, ROR-P 89%, EP 93%, sem diferença significativa</p> <p>- Sobrevida livre de metástases em 10 anos na categoria baixo risco: ROR-T 88%, ROR-PT 92%, EPclin 100%</p> <p>- EPclin deu informação prognóstica independente além do ROR-T e ROR-PT</p>
<p>Fitzal F</p> <p>BJC, 2015</p>	<p>- Análise retrospectiva</p> <p>- Pacientes incluídos no ECR ABCG8</p> <p>- 1324 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo que foram tratados com tamoxifeno por 5 anos ou tamoxifeno por 2 anos seguido anastrozol por 3 anos, nenhum recebeu quimioterapia</p> <p>- incluiu pacientes com LNF positivos (26%)</p> <p>- Avaliação da capacidade de prever recorrência local pelo EP</p>	<p>- A incidência cumulativa de recorrência local foi 2,6% (0,4% por ano)</p> <p>- EndoPredict e radioterapia foram fatores prognósticos independentes para sobrevida livre de recorrência local</p> <p>- Risco de recorrência local foi 30% maior nos pacientes de alto risco comparados com os de baixo risco (p 0.005)</p> <p>- EPclin comparado com o EP aumentou o número de pacientes classificados como baixo risco de 499 para 688, sem interferir no valor prognóstico para recidiva local.</p> <p>- Radioterapia diminuiu significativamente a recorrência local nos pacientes com EPclin baixo risco.</p>
<p>Martin M</p> <p>Breast Cancer Research, 2014</p>	<p>- Análise retrospectiva</p> <p>- Pacientes incluídos no ECR GEICAM 9906</p> <p>- 555 mulheres pré e pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo, com linfonodos positivos e submetidas à quimioterapia.</p>	<p>- EP baixo risco: 141 (25%) pacientes</p> <p>- Sobrevida livre de metástase em 10 anos: EP baixo risco 93% vs EP alto risco 70% HR 4,8 IC 2,5 – 9,6 EPclin baixo risco 100% vs EPclin alto risco 72%</p> <p>- Na análise multivariada o EP foi fator prognóstico independente nas mulheres</p>

		pré e pós-menopausa
Muller BM PLOS One, 2013	<ul style="list-style-type: none"> - Análise retrospectiva do impacto do Endopredict nas decisões de tratamento - 168 pacientes entre 08/2011 e 07/2012 com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo - O teste pode ser realizado em 167 pacientes - Tempo médio de realização: 3 dias 	<ul style="list-style-type: none"> - EP baixo risco: 56 pacientes (33,5%) - EP alto risco: 111 pacientes (66,5%) - EPclin baixo risco: 77 pacientes (46,4%) - EP clin alto risco: 89 pacientes (53,6%) - Risco de metástases à distância em 10 anos: EPclin baixo risco 7% EPclin alto risco 19% - Informação sobre impacto no tratamento disponível em 130 pacientes - Mudança de terapia após o EPclin: 12,3% receberam quimioterapia adicional 25,4% reduziram para terapia endócrina isolada
Dubsky P BJC, 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Análise retrospectiva - Pacientes incluídos no estudo ABCG6 (braço tamoxifeno) e no ABCG8 - 1702 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo que foram tratados com tamoxifeno por 5 anos ou tamoxifeno por 2 anos seguido anastrozol por 3 anos, nenhum recebeu quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> - EP baixo risco 96,29% de sobrevida livre de recorrência à distância após 5 anos - Análise multivariada mostrou que o EP é fator prognóstico independente - EPclin apresentou a melhor performance em predizer recorrência tardia (C-index 0,786) - EPclin baixo risco (64% da amostra) 1,8% de recorrência à distância após 10 anos de seguimento
Dubsky P Annals of Oncology, 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Análise retrospectiva - Comparação entre o EPclin, German S3, NCCN e as recomendações de tratamento St Gallen - Pacientes incluídos no estudo ABCG6 (braço tamoxifeno) e no ABCG8 - 1702 pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama RE positivo, HER2 negativo que foram tratados com tamoxifeno por 5 anos ou tamoxifeno por 2 anos seguido anastrozol por 3 anos, nenhum recebeu quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> - Percentual da amostra classificado como baixo risco: German S3: 15% NCCN: 6% St Gallen: 19% EPclin: 63% - Sobrevida livre de recorrência à distância em 10 anos: German S3: 94,7% IC 90,5% - 98,8% NCCN: 94,5% IC 88,9% - 100% St Gallen: 96,9% IC 94,9% - 98,9% EPclin: 95,3% IC 93,4% - 07,3% - Diferença entre os grupos baixo risco e alto risco na sobrevida livre de recorrência à distância em 10 anos: German S3: HR 2,2 IC 1,16 – 4,19 NCCN: HR 2,16 IC 0,8 – 5,85 St Gallen: HR 2,78 IC 1,5 – 5,14 EPclin: HR 5,11 IC 3,48 – 7,51
Filipits M Clinical Cancer Research, 2011	<ul style="list-style-type: none"> - Análise retrospectiva - Pacientes incluídos no estudo ABCG6 (braço tamoxifeno) e no ABCG8 	<ul style="list-style-type: none"> - Nas duas coortes EP foi um preditor independente de recorrência à distância na análise multivariada - Recorrência à distância em 10 anos nos

	<p>- 964 pacientes pós-menopáusicas com RE positivo, HER2 negativo que foram tratados com tamoxifeno por 5 anos ou tamoxifeno por 2 anos seguido anastrozol por 3 anos,</p>	<p>pacientes com EPclin baixo risco: ABCG6 4% e ABCG8 4%</p> <p>- Recorrência à distância em 10 anos nos pacientes com EPclin alto risco: ABCG6 28% e ABCG8 22%</p> <p>- Diferença entre os grupos baixo risco e alto risco na sobrevida livre de recorrência à distância em 10 anos: ABCG6: EP HR 3,64 IC 1,65 – 7,16 EPclin HR 7,97 IC 3,56 – 17,83 ABCG8: EP HR 2,66 IC 1,67 – 4,23 EPclin HR 4,26 IC 2,74 – 6,67</p>
--	---	--

6. Interpretações e Recomendação

Desfechos Primordiais

Nenhum estudo avaliou desfechos clínicos primordiais comparando pacientes nos quais o Endopredict foi incluído à árvore de decisão terapêutica aqueles que não utilizaram este método.

Desfechos secundários

▪ Prognóstico

O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo, com até três linfonodos positivos é fator prognóstico independente para a chance de metástases a distância em 10 anos. Baseado em análise retrospectivas de 3 coortes.

O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo com até três linfonodos positivos parece ser fator prognóstico para a chance de recorrência local. Baseado em análise retrospectivas de uma coorte.

▪ Uso de Quimioterapia

A realização do teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo pode reduzir a prescrição de quimioterapia adjuvante em pacientes classificadas como de baixo risco. Baseado em duas análises retrospectivas.

1. O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo, com até três linfonodos positivos é fator prognóstico independente para a chance de metástases à distância em 10 anos. (Grau de Recomendação B).

2. O teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo com até três linfonodos positivos parece ser fator prognóstico para a chance de recorrência local. (Grau de Recomendação B).

3. A realização do teste EndoPredict® em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama ER positivo, HER2 negativo pode reduzir a prescrição de quimioterapia adjuvante em pacientes classificadas como de baixo risco.

4. Não há, até o momento, estudos que tenham demonstrado que a inclusão do Endopredict à árvore de decisão terapêutica esteja associada a algum desfecho primordial (mortalidade, sobrevida livre de doença, qualidade de vida).