

**Colégio da Especialidade de Oncologia Médica – Ordem dos Médicos**  
**Utilização de testes genómicos no apoio à decisão terapêutica em**  
**Oncologia – versão revista (2023)**

Utilização de testes genómicos no apoio à decisão terapêutica em Oncologia – proposta de inclusão no código de nomenclatura

Nos últimos anos têm vindo a ser identificadas uma série de alterações moleculares específicas de diferentes tumores, que têm permitido obter benefícios em termos de sobrevivência em várias doenças oncológicas, graças à identificação de alvos terapêuticos específicos. A biologia molecular tem assumido assim um papel cada vez mais importante, não apenas no diagnóstico, mas também no tratamento e no estabelecimento do prognóstico, conduzindo em alguns casos a alterações na conduta terapêutica. A introdução de painéis de Next-Generation sequencing (NGS) na investigação, e também na prática clínica da Oncologia, e o estabelecimento deste tipo de programas, em várias instituições internacionais de referência, tem sido uma realidade cada vez mais frequente. Contudo, este tipo de programas traz novos desafios à decisão clínica em Oncologia, implicando que haja uma rigorosa avaliação da evidência existente, bem como das implicações que os testes genómicos têm na prática clínica diária. Para tal, é necessário que haja uma adequada avaliação do impacto da utilização de determinado teste, com a sua categorização em termos de evidência e potencial capacidade de alterar, de forma consistente, a decisão terapêutica.

A relevância de alguns testes e plataformas genómicas na prática clínica actual da Oncologia torna premente, na nossa opinião, a sua inclusão no código de nomenclatura da Ordem dos Médicos.

Este documento, visa apoiar o Oncologista Médico no seu contributo para a decisão oncológica, particularmente na decisão terapêutica.

Em 2020, o Colégio da Especialidade de Oncologia Médica elaborou um documento relativo à utilização de testes genómicos no apoio à decisão terapêutica na área da Oncologia. Decidiu-se em 2023, realizar uma atualização deste documento, tendo em conta o estado da arte actual.

Desde 2020, foram publicadas algumas linhas de orientação pelo **ESMO Translational Research Working Group**. Este grupo da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) tem tido como objetivo suportar a adoção acelerada da “medicina de precisão” em Oncologia, elaborando algumas recomendações que analisaremos neste documento.

Nos últimos anos têm vindo a ser identificadas uma série de alterações moleculares específicas de diferentes tumores, que têm permitido obter benefícios em termos de sobrevivência em várias doenças oncológicas, graças à identificação de alvos terapêuticos específicos. A biologia molecular tem assumido assim um papel cada vez mais importante, não apenas no diagnóstico, mas também no tratamento e no estabelecimento do prognóstico, conduzindo em alguns casos a alterações na conduta terapêutica. A introdução de painéis de *Next-Generation sequencing* (NGS) na investigação, e também na prática clínica da Oncologia, e o estabelecimento deste tipo de programas, em várias instituições internacionais de referência, tem sido uma realidade cada vez mais frequente. Contudo, este tipo de programas traz novos desafios à decisão clínica em Oncologia, implicando que haja uma rigorosa avaliação da evidência existente, bem como das implicações que os testes genómicos têm na prática clínica diária. Para tal, é necessário que haja uma adequada avaliação do impacto da utilização de determinado teste, com a sua categorização em termos de evidência e potencial capacidade de alterar, de forma consistente, a decisão terapêutica.

A relevância de alguns testes e plataformas genómicas na prática clínica atual da Oncologia torna premente, na nossa opinião, a sua inclusão no código de nomenclatura da Ordem dos Médicos.

Continuamos a considerar que, para a sua utilização de forma rotineira na prática clínica, os **testes genómicos devem cumprir algumas premissas**, nomeadamente:

- Ter um adequado nível de evidência e grau de recomendação, com base em ensaios clínicos controlados e aleatorizados, e cumprindo as regras de classificação habitualmente utilizadas em Oncologia;
- Ter um impacto real na decisão, na utilização de uma determinada terapêutica em função da alteração molecular, ou
- Ter um impacto real na decisão terapêutica, como teste com valor prognóstico e/ou preditivo, permitindo determinar com a maior precisão possível a necessidade de utilizar um determinado tratamento adjuvante;

- Estarem validados pela *European Medicines Agency* (EMA) e, sempre que possível, também pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Analisaremos de seguida algumas recomendações elaboradas pelo **ESMO Precision Medicine Working Group**, que podem ter impacto na prática clínica.

Em 2020 foram publicadas linhas de orientação relativas à utilização de “**next-generation sequencing (NGS)**” em doentes com cancro metastático.

**Em resumo, o Grupo emitiu as seguintes recomendações gerais:**

- A utilização de plataformas de NGS multigenes em cancro do pulmão de não-pequenas células, próstata, colangiocarcinoma e ovário – o objetivo será encontrar alterações de nível I (de acordo com escala ESCAT);
- O teste de TMB (*tumor mutational burden*) em tumores neuroendócrinos (NETs) bem e moderadamente diferenciados, cancro do colo do útero, tumores das glândulas salivares, cancro da tiroide e cancro da vulva;
- Os centros de investigação académica devem, sempre que possível, realizar testes de NGS multigenes, como parte da sua missão de permitir acesso a tratamentos inovadores;
- Deve ser avaliada a possibilidade de solicitar a realização de testes multigenes, tendo em conta sempre o benefício para o doente e para o sistema de saúde (dependente da realidade de cada país);

Em relação ao último ponto, será muito importante ter em conta a custo-efetividade da avaliação multigene na prática clínica da Oncologia. Por exemplo, nas recomendações da ESMO são citados dois estudos realizados em cancro do pulmão não-pequenas células que demonstram que estes testes podem ser moderadamente custo-efetivos nesta patologia em particular. Por outro lado, há que ter em conta, numa perspetiva global do sistema de saúde, que a deteção de alterações poderá conduzir a recomendações de utilização de fármacos inovadores, cujo custo poderá ser elevado e, nalguns casos, fora da indicação aprovada pelas agências reguladoras, i.e. indicação “off-label” (ver o recente parecer do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV) de 2023 sobre este tema). É fundamental que os diferentes grupos de discussão de medicina personalizada/medicina molecular (vulgo “Molecular Tumor Board”) promovam também, como parte integrante do seu trabalho, a discussão ética e científica com as respetivas comissões de ética e comissões de farmácia e terapêutica.

Na tabela abaixo, retirada do documento das recomendações (tabela 2.) reproduz-se o sumário das recomendações emanadas neste artigo, tendo por base o tipo de tumor. Reforça-se que o objetivo da utilização de plataformas de NGS tem como principal objetivo nestes casos avaliar alterações nível I (de acordo com a escala ESCAT).

**Tabela 1. Recomendações sumárias do ESMO Precision Medicine Working Group**

Table 2. Summary recommendations			
Tumour types	General recommendations for daily practice	Recommendation for clinical research centres	Special considerations for patients
Lung adenocarcinoma	Tumour multigene NGS to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included <sup>3</sup> ) and if they report accurate ranking of alterations. NGS can either be done on RNA or DNA, if it includes level I fusions in the panel.	It is highly recommended that clinical research centres perform multigene sequencing in the context of molecular screening programmes in order to increase access to innovative drugs and to speed up clinical research. This is particularly relevant in breast, pancreatic and hepatocellular cancers where level II–IV alterations are numerous.	Using large panels of genes could lead to few clinically meaningful responders, not detected by small panels or standard testings. In this context and outside the diseases where large panels of genes are recommended, ESMO acknowledges that a patient and a doctor could decide together to order a large panel of genes, pending no extra cost for the public health care system, and if the patient is informed about the low likelihood of benefit.
Squamous cell lung cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Breast cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Colon cancers	Multigene tumour NGS can be an alternative option to PCR if it does not result in additional cost.		
Prostate cancers	Multigene tumour NGS to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy and if they report accurate ranking of alterations.		
Gastric cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Pancreatic cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Hepatocellular carcinoma	No current indication for tumour multigene NGS		
Cholangiocarcinoma	Multigene tumour NGS could be recommended to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included <sup>3</sup> ) and if they report accurate ranking of alterations. RNA-based NGS can be used.		
Others	Tumour multigene NGS can be used in ovarian cancers to determine somatic <i>BRCA1/2</i> mutations. In this latter case, larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included <sup>3</sup> ) and if they report accurate ranking of alterations. Large panel NGS can be used in carcinoma of unknown primary. It is recommended to determine TMB in cervical cancer, salivary cancer, thyroid cancers, well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumours, vulvar cancer, pending drug access (and in TMB-high endometrial and SCL cancers if anti-PD1 antibody is not available otherwise).		

anti-PD1, anti-programmed cell death 1; DRUP, drug rediscovery protocol; ESMO, European Society for Medical Oncology; NGS, next-generation sequencing; SCL, small-cell lung cancer; TMB, tumour mutational burden.

Fonte: Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [VOLUME 31, ISSUE 11](#), P1491-1505, NOVEMBER 2020

**De seguida analisaremos a utilização de testes genómicos na prática clínica da Oncologia, de forma a emitir algumas recomendações, de acordo com a evidência atual. Estas recomendações não substituem, de nenhuma forma, a discussão dos das respetivas situações clínicas no âmbito de consultas multidisciplinares de decisão terapêutica e/ou grupos multidisciplinares de medicina personalizada/medicina molecular (vulgo “Molecular Tumor Board”).**

**Foram em primeiro lugar analisadas as neoplasias de maior incidência.**

### **1) Cancro da Mama subtipo “luminal-like” e plataformas genómicas**

As assinaturas moleculares de carácter prognóstico e/ou preditivo, actualmente utilizadas de forma rotineira na prática clínica para classificar os doentes com Cancro da mama subtipo luminal, HER2 negativo. Pretende-se, com a utilização destas assinaturas, predizer com a maior precisão possível a resposta à terapêutica adjuvante, de forma a orientar a decisão da quimioterapia quando os critérios convencionais são insuficientes. Ao informar do risco de agressividade do tumor, o teste genómico possibilita uma previsão sobre a resposta do cancro aos tratamentos disponíveis e uma decisão terapêutica mais adequada para cada caso. Até então, a decisão era baseada em factores anátomo-clínicos. Uma meta-análise de 147 artigos concluiu que as assinaturas moleculares para cancro de mama permitem que 10% das pacientes com alto risco clínico de recaída sejam reclassificadas como pacientes de baixo risco, reduzindo assim o uso de quimioterapia, com uma relação custo-benefício favorável e melhorando a qualidade de vida dos doentes.<sup>1</sup>

Enumera-se de seguida as plataformas genómicas a considerar na prática clínica em Cancro da Mama. Trata-se de plataformas genómicas validadas, para classificação de tumores de subtipo Luminal/HER2 negativo e para apoio à decisão de realizar quimioterapia adjuvante no subtipo Luminal:

- Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA) [I, A];
- MammaPrint (Agendia, Amsterdam, The Netherlands) [I, A];
- Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA) [I, B];
- Endopredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) [I, B];

Nota: em relação ao cancro da mama avançado, independentemente do subtipo, as alterações necessárias para identificar a utilização de terapêuticas dirigidas, são atualmente passíveis de ser detectadas por IHC (por ex. receptores hormonais, HER2, incluindo HER2 “low”, PD-L1, etc.). No que diz respeito às alterações germinativas (BRCA1/2, entre outras), devem ser seguidas as recomendações específicas.

## **2. Cancro do pulmão de não pequenas células avançado/metastático (NSCLC)**

Na prática clínica de rotina, em relação ao cancro do pulmão de não pequenas células (NSCLC) em estádios avançados é recomendada a utilização de NGS, seja em amostras teciduais de tumor ou em amostras de plasma, com o objetivo de detetar alterações de nível I (de acordo com escala ESCAT). Dada a elevada frequência de fusões, a ESMO recomenda NGS baseado em amostras de ARN ou ADN, que tenham a capacidade de capturar estas fusões. Por outro lado, não existe evidência que, numa perspetiva global dos sistemas de saúde, exista suporte para utilizar painéis com o objetivo de detetar genes com uma baixa incidência. Caso seja esta a opção, é fortemente recomendado que esta decisão seja tomada com uma base de sustentabilidade, que envolva também a eventual estratégia terapêutica, o que pode incluir a utilização de fármacos em indicação “off-label” ou até eventualmente uma referenciação para centros com capacidade para incluir os doentes em ensaios de fase I, por exemplo. É fortemente recomendado que o uso de terapêuticas neste contexto seja enquadrada idealmente por programas de base regional e/ou nacional.

De seguida, são listadas **as alterações de nível I (de acordo com escala ESCAT)**, tendo por base as recomendações emitidas pela ESMO (as restantes alterações podem ser encontradas no documento original de recomendações):

- **mutações comuns do EGFR ((Del19, L858R) [IA]**
- **mutação adquirida do exão 20 T790M [IA]**
- **mutações menos comuns do EGFR (G719X no exão 18, L861Q no exão 21, S768I no exão 20) [IB]**
- **fusões do ALK [IA]**
- **mutações do MET - ex 14 skipping [IB]** e amplificações focais (resistência adquirida aos TKI - EGFR-*mutant tumours*) [IB]
- **mutações BRAFV600E [IB]**
- **fusões ROS1 [IB]**

## **- fusões NTRK [IC]**

### **3. Cancro da próstata avançado resistente à castração (mCRPC)**

Neste contexto, na prática clínica, é recomendada a utilização de NGS em amostras tumorais, com o objetivo de detetar o status mutacional do BRCA1/2, caso os inibidores PARP estejam disponíveis para utilização de forma rotineira. Caso haja indicação para realização de pesquisa de mutações germinativas, conforme história familiar de cada doente, devem ser seguidas as respetivas recomendações específicas.

### **4. Colangiocarcinoma**

Poderão ser usados na prática clínica testes multigene (NGS), com o objetivo de detetar alterações de nível I (de acordo com escala ESCAT), que sejam acionáveis em colangiocarcinoma. De acordo com as recomendações da ESMO, é pouco provável, neste contexto, que painéis de NGS mais alargados sejam custo efetivos, pelo que devem ser apenas utilizados em contextos específicos, como os anteriormente já referenciados (programas de acesso a determinadas terapêuticas ou tendo em vista inclusão em programas de investigação clínica precoce, por exemplo).

**As alterações a pesquisar (nível I ESCAT) serão:**

- Mutações IDH1 Mutations (20%) – IB**
- Fusão FGFR2 (15%) - IB**
- MSI-H (2%) - IC**
- NTRK Fusions (2%) - IC**

As recomendações publicadas pela ESMO não indicam, de forma rotineira na prática clínica, realização de avaliação com testes multigenes (NGS) nas seguintes neoplasias de maior incidência, tendo em conta que as alterações importantes para a decisão na prática clínica podem ser detectadas recorrendo a métodos menos dispendiosos e mais custo-efetivos (como por ex. IHC): cancro da mama avançado (ver acima), cancro colo-rectal, cancro gástrico, adenocarcinoma do pâncreas ou carcinoma hepatocelular.

## **5. Outras neoplasias**

### **5.1. Cancro do ovário**

As recomendações da ESMO recomendam a utilização de painéis NGS, para deteção de alterações somáticas BRCA1/2 (nível I ESCAT), dado benefício da utilização de inibidores da PARP na prática clínica. Excluem-se deste âmbito as recomendações para pesquisa de alterações germinativas, que devem ser analisadas no seu contexto específico.

É importante também fazer referência aos testes de recombinação homóloga neste contexto. Cerca de metade dos casos de carcinomas de ovário apresentam falhas num dos mecanismos de reparação do ADN, chamado de recombinação homóloga (HRR – *homologous recombination repair*): a determinação do estado de recombinação homóloga (deficiente ou proficiente) permite selecionar doentes para tratamento com inibidor da enzima PARP (iPARP).

### **5.2. Carcinoma de primário oculto**

Apesar de não haver evidência de nível I que suporte a sua realização, atendendo à raridade deste diagnóstico na atualidade e às poucas alternativas terapêuticas eficazes neste contexto, poderá ser de considerar a realização de testes multigenes neste contexto, numa análise que deve ser realizada caso a caso e no âmbito de uma discussão multidisciplinar alargada.

## **6. Indicações agnósticas**

### **6.1. Tumor mutation burden (TMB) e tratamento com imunoterapia, de acordo com indicação agnóstica**

O estudo KN158 avaliou a eficácia do pembrolizumab, de acordo com o TMB, em 10 tipos diferentes de neoplasias (cancro anal, cancro do colo do útero, cancro do endométrio, cancro do pulmão de pequenas células, NET bem a moderadamente diferenciados, glândulas salivares, vias biliares, vulva e mesotelioma). As taxas de resposta variaram entre 27% no caso de *TMB-high* (MSI-low) e 7% no caso de serem

*TMB-low*. De referir que não foram detetados casos *TMB-high* nos casos de tumores das vias biliares e as respostas foram relativamente baixa no mesotelioma e no cancro canal anal. Dado o espectro conhecido de indicações dos anticorpos anti-PD1(L1) no cancro do pulmão de pequenas células e endométrio, o grupo de trabalho da ESMO recomenda a **determinação de TMB de forma rotineira apenas nos seguintes casos: cancro do colo do útero, NET, cancros de glândulas salivares, vulva e tireoide.**

Ter em atenção que a pesquisa de TMB representa uma recomendação nível IIA (de acordo com escala ESCAT). Recomenda-se a realização de mais estudos neste contexto, idealmente com base em uma verdadeira indicação agnóstica (de acordo com TMB, independentemente do tipo de neoplasia).

## **6.2. Alterações NTRK**

Os inibidores NTRK demonstraram ser efetivos num espectro alargado de tumores. No entanto a fusão NTRK ocorre em menos de 1% de todos os tumores. A sua incidência é bastante elevada no Carcinoma secretor das glândulas salivares (MASC) e nos cancros da mama secretores, ambos tumores raros. Uma elevada incidência de alterações NTRK são observadas também nalguns subtipos de Sarcomas e em cancro da tireoide. **Neste contexto, o Grupo da ESMO emitiu a seguinte recomendação:**

Tendo em conta a sua incidência muito baixa, recomenda-se a utilização de NGS para detecção de fusões NTRK apenas em cancros onde esta tecnologia é recomendada de qualquer forma. Nos tumores onde não há necessidade de sequenciação multigene, foi considerado que a detecção da fusão NTRK não deve ser um argumento para a sua utilização, desde que alternativas existam – devem ser priorizados métodos mais acessíveis para rastrear doentes para esta alteração, se os inibidores NTRK estiverem disponíveis na prática clínica (por ex. IHC).

À data atual considera-se que estas indicações refletem o estado da arte nesta matéria. Não obstante, este documento pode e deve ser revisto periodicamente de acordo com a atualização do conhecimento médico.

### **Ref. Bibliográficas:**

1. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit VT, Kroep JR, van de Velde CJ. Systematic review of the clinical and economic value of gene

expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer Treat Rev.* 2018; 62:74–90. 10.1016/j.ctrv.2017.10.012.

2. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [VOLUME 31, ISSUE 11](#), P1491-1505, NOVEMBER 2020

**Outros artigos de referência do Grupo de Trabalho da ESMO:**

- Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group [Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients](#)
- Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group [The use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer](#)
- Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group [Risk-adapted modulation through de-intensification of cancer treatments](#)