

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO
ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES *BRCA1* E
BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL**

ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO
ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES *BRCA1* E
BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL**

ANA KAROLINA MAIA DE ANDRADE

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Ashton
Prolla.

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre
em Medicina: Ciências Médicas, da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Programa de Pós- Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Maia de Andrade, Ana Karolina
PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE
RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES
BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL /
Ana Karolina Maia de Andrade. -- 2021.
80 f.
Orientadora: Patrícia Ashton Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Oncogenética. 2. Câncer Hereditário. 3. Câncer
de Mama. 4. BRCA1. 5. BRCA2. I. Ashton Prolla,
Patrícia, orient. II. Título.

“O conhecimento emerge apenas através da invenção e da reinvenção, através da inquietante, impaciente, contínua e esperançosa investigação que os seres humanos buscam no mundo, com o mundo e uns com os outros.”

Paulo Freire

AGRADECIMENTOS

A concretização desse projeto de mestrado foi fruto do esforço direto e indireto de muitos participantes. Agradeço primeiramente a oportunidade de realizar um curso de pós-graduação em uma Universidade Federal, em um País onde a maioria sequer possui acesso ao ensino superior.

Ao falar em oportunidade não posso deixar de agradecer aos meus pais - Adriana, Virgínio e Antônio Kleber, por entenderem que os investimentos em educação ao longo da minha vida, foram pontos chaves para que a minha trajetória acadêmica fosse possível. Muito obrigada por facilitarem esse longo caminho.

A minha orientadora e agora também colega de profissão na genética médica Profa. Dra. Patrícia Ashton Prolla por contribuir para minha formação acadêmica e incentivar que eu permanecesse curiosa. Através do teu exemplo pude buscar no método científico um modelo para tentar responder minhas dúvidas.

Ao meu irmão Allan, que embarcou comigo em uma aventura ao sair da nossa cidade natal e voar milhares de quilômetros em busca de conhecimento e aprimoramento na nossa profissão.

Aos meus familiares, que conviveram com a distância e a ausência e entenderam que precisamos abdicar de alguns momentos de partilha para alcançar sonhos. Um agradecimento especial a minha irmã Lavínia, minha tia Tâmara, meus avós, primos e tios.

Aos meus amigos de longas datas e partidas de *War* - Celso, Andressa, Laís, Rafael, Ricardo, Renato e Lucas. Vocês me mostraram a importância de traçar uma estratégia para conseguir os meus objetivos. Podemos estar separados ao redor do mundo, mas nossa amizade sempre nos uniu.

Agradeço à minha orientadora de iniciação científica e amiga, Profa. Dra. Isabella Lopes Monlleó. Por acolher aquela jovem caloura da medicina compartilhando conhecimento científico e principalmente preceitos de ética e respeito ao paciente.

Aos meus amigos Joshua, Lívia, Stephanie e Renata por compartilharem provavelmente os três anos mais intensos da minha vida acadêmica durante o programa de Residência Médica em Genética no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Vocês foram a família que esteve presente nesse período tornando tudo isso mais leve.

Aos professores e médicos contratados do Serviço de Genética Médica do

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), vocês foram fonte de inspiração e exemplo de dedicação e cuidado com os pacientes.

Aos médicos que colaboraram e tornaram esse estudo factível - Dr. André Anjos, Dr. Osvaldo Artigalás, Dra. Cláudia Lorea, Dra. Alessandra Borba, Dr. Antônio Frasson e Dra. Camila Bittar. Obrigada pela partilha.

As três mosqueteiras, que foram o meu suporte nos momentos de dúvidas, parceria para discutir os casos clínicos e para planejar novos sonhos. Obrigada Helena, Daniele e Bibiana.

À família Betiati da Silva, que foi minha nova família em terras gaúchas e me acolheu como nora.

Ao meu namorado, noivo, amigo e agora esposo Marcos Vinícius Betiati da Silva, que partilhou comigo dúvidas, incertezas, conquistas e muitas, muitas aprendizagens.

As pacientes que proporcionaram uma enorme e constante partilha, meu muito obrigado por terem participado sem receios desse projeto. A experiência de vocês foi fonte de inspiração e força para lidar com as adversidades.

Deixo aqui meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram. São tempos difíceis para os sonhadores, mas precisamos renovar essa nossa energia, a fim de continuarmos firmes nesse caminho. Que venham novos desafios, novos aprendizados, que eu possa permanecer curiosa e que a ciência continue nos dando as respostas!

RESUMO

Introdução: Estima-se que 10% dos cânceres de mama (CM) sejam hereditários e estejam associados a uma variante germinativa patogênica (VGP), sendo 50% nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Identificar esses casos cria uma oportunidade de reduzir a incidência de câncer através de protocolos de rastreamento (PR) e cirurgias redutoras de risco (CRR). Apesar da eficácia comprovada das CRR, a adoção dessas estratégias pelos pacientes ainda varia bastante. **Objetivo:** caracterizar o perfil clínico e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com VPG ou Variante de Significado Incerto (VUS) em *BRCA1* e *BRCA2* procedentes da região sul do Brasil. **Métodos:** Aplicação de questionário através de contato via e-mail, telefone ou convite nas redes sociais, junto a pacientes com diagnóstico molecular de VGP ou VUS em *BRCA1* e *BRCA2*, atendidas em serviços públicos e privados no Rio Grande do Sul. **Resultados:** Identificou-se 226 potenciais participantes do estudo. Responderam ao questionário 90 mulheres. A média de idade ao diagnóstico molecular foi de 44,42 anos sendo o tempo médio entre o recrutamento para este estudo e o teste genético de 37 meses (6 - 203 meses). A maioria das recrutadas referiram ter pelo menos um familiar com diagnóstico de câncer (96,67%). Ao realizar o exame genético, 61 (67,78%) já tinham um diagnóstico de câncer, sendo a mama a localização da maioria dos casos. Variantes germinativas em *BRCA1* foram identificadas em 36 casos (40%), sendo destas 33 (91,67%) VPG e 3 (8,33%) VUS. Em *BRCA2* foram 54 casos (60%), sendo destes 54 casos, 47 (87,04%) VP e 7 (12,96%) de VUS. A maioria das pacientes (n=81, 90%) refere ter recebido orientações médicas de seguimento e agiu de acordo com tais recomendações. A mamografia era realizada por 53 pacientes (58,88%), 36 (40,0%) realizavam ressonância nuclear magnética anualmente e 74 (82,22%) realizaram ecografia mamária. O rastreamento ovariano foi realizado por 60 (67,41%) mulheres. Destaca-se que 63 pacientes (70%) realizaram pelo menos uma CRR (25 somente mastectomia, 13 somente salpingooforectomia, 25 ambas as cirurgias). A maioria era portadora de VP em *BRCA1* ou em *BRCA2*, no entanto, 2/50 (4,00%) e 4/38 (10,52%) das pacientes que se submeteram a mastectomia redutora de risco (MRR) e salpingooforectomia (SOB), respectivamente, eram portadoras de um VUS em *BRCA1* ou *BRCA2*. Além disso, 34 (68,00%) e 21 (55,26%) foram submetidas a MRR e SOB antes do teste genético, respectivamente. Entre os pacientes com diagnóstico de VPG em *BRCA1* ou *BRCA2*, o teste de familiares em risco (*cascade testing*) foi realizado em pelo

menos um familiar em 62 (68,89%) famílias. **Conclusão:** Nesta série de casos, várias inadequações foram identificadas no manejo de pacientes com alto risco genético para câncer de mama e ovário. Esse fato reforça a necessidade de aprimorar a atenção integral ao paciente com câncer hereditário, por meio da obtenção de ações coordenadas de redução de riscos e maior integração entre as equipes que acompanham o paciente oncológico.

PALAVRAS-CHAVES

Oncogenética, Cirurgias Redutoras de Risco, *BRCA1*, *BRC2*, aconselhamento genético.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common solid tumor affecting women around the world. It is known that 5-10% of cases are caused by germline high or moderate penetrance pathogenic variants in cancer predisposition genes, 50% of which are in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Identifying these patients creates an opportunity to reduce the incidence of cancer through screening protocols and/or risk-reducing surgeries. Despite the proven effectiveness the adoption of these strategies still varies widely. **Objective:** To characterize a preliminary description of the clinical aspects, family history and adherence to risk-reducing interventions adopted by patients with germline variants in *BRCA1* and *BRCA2* in Southern Brazil, a region known for its high breast cancer prevalence. **Methods:** This is a descriptive observational study. The study was open to women carrying a *BRCA1* and/or *BRCA2* variant in the State of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. Application of a questionnaire through contact via email, phone or social media invitation to patients with a molecular diagnosis of VGP or VUS in *BRCA1* and *BRCA2* seen in public and private services in Rio Grande do Sul. **Results:** 226 potential study participants were identified. 90 women answered the questionnaire. The average age at molecular diagnosis was 44.42 years, with the average time between recruitment for this study and genetic testing being 37 months (6 - 203 months). When performing the genetic examination, 61 (67.78%) already had a diagnosis of cancer, the breast being the location of most cases. Germline variants in *BRCA1* were identified in 36 cases, with 33 (36.67%) PV and 3 (3.33%) VUS. In *BRCA2* there were 54 cases, 47 (52.22%) of which were PV and 7 (7.78%) of VUS. Mammography was performed by 53 (58.88%),

36 (40.00%) performed nuclear magnetic resonance annually and 74 (82.22%) underwent breast ultrasound. Ovarian screening was performed by 60 (67.41%). Overall, 63 (70.00%) of the patients enrolled in this study were submitted to at least one risk-reducing surgery (25 underwent only mastectomy, 13 underwent salpingo-oophorectomy only, 25 underwent both). Of these, most were carriers of germline *BRCA1* and *BRCA2* PV. However, 2/50 (4.00%) and 4/38 (10.52%) of patients that underwent risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy, respectively, were carriers of a VUS in either *BRCA1* or *BRCA2*. In addition, 34 (68.00%) and 21 (55.26%) patients were submitted to risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy before genetic testing, respectively. **Conclusion:** In this series of cases, several inadequacies were identified in the management of patients at high genetic risk for breast and ovarian cancer. This fact reinforces the need to improve comprehensive care for patients with hereditary cancer by obtaining coordinated risk reduction actions and greater integration between the teams that monitor the oncology patient.

KEYWORDS

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Breast Cancer, *BRCA1* Gene, *BRCA2* Gene, Prophylactic Mastectomy, Salpingo oophorectomy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.

Figura 2 – Impacto das alterações genéticas e utilidade clínica conforme classificação de risco.

Figura 3 – Marco conceitual.

Figura 4 – Fluxograma com estratégias para recrutamento dos prováveis sujeitos de pesquisa.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Achados da história pessoal e familiar que sugerem o diagnóstico de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer.

Tabela 2 – Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer associadas a risco aumentado para câncer de mama.

Tabela 3 – Estratégias de teste genéticos que podem ser utilizadas em Oncogenética.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Aconselhamento Genético
CRR	Cirurgias Redutoras de Risco
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DANT	Doenças e Agravos Não Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
HBOC	Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditário
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MMR	Mastectomia Redutora de Risco
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SOB	Salpingooforectomia Bilateral
SNC	Sistema Nervoso Central
SPHC	Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
US	Ultrassonografia
VPG	Variante Patogênica Germinativa
VUS	Variantes de Significado Incerto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA	14
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	14
2.2 Revisão da Literatura	14
2.2.1 Epidemiologia do câncer de mama e câncer de mama hereditário	14
2.2.2 Identificação do câncer hereditário e aconselhamento genético.....	17
2.2.3 Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditário.....	20
3. MARCO CONCEITUAL	24
4. JUSTIFICATIVA	25
5. OBJETIVOS	26
5.1 Objetivo primário.....	26
5.2 Objetivos secundários.....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
7. PRODUÇÃO CIENTÍFICA	30
8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	48
APÊNDICE A - Questionário I online - Paciente	49
APÊNDICE B – Roteiro Telefonema	54
APÊNDICE C - Questionário paciente contato telefônico.....	55
APÊNDICE D - Modelo de convite por e-mail para participação da pesquisa	56
APÊNDICE E - TCLE para pacientes contactados por ligação telefônica ou por redes sociais.....	57
APÊNDICE F – Capítulo Aconselhamento Genético	58
APÊNDICE G – STROBE	78

1. INTRODUÇÃO

O câncer atualmente é considerado um dos maiores problemas mundiais envolvendo saúde pública. Através da análise de dados epidemiológicos observa-se um aumento global da incidência e mortalidade atribuída ao câncer. Em parte, este fato, poderia ser explicado pelo aumento e envelhecimento da população, associado a uma redução das doenças infecto parasitárias e aumento das doenças crônicas. Podemos destacar também, a interferência das modificações dos hábitos de vida e incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização tais como: sedentarismo, tabagismo, alimentação inadequada, entre outros (Bray *et al.* 2018).

Considerando as publicações recentes, estima-se que no ano de 2018 ocorreram ao redor do mundo, excluindo câncer de pele não melanoma, 17 milhões de novos diagnósticos de câncer e 9,6 milhões de óbitos. Na população em geral as três principais neoplasias em ordem crescente de incidência são: câncer de pulmão, câncer de mama e câncer colorretal. Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) (Bray *et al.* 2018; INCA, 2020).

Para o Brasil, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022, apontam que ocorrerão 450 mil novos casos de câncer, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Entre as brasileiras acometidas, os cinco principais tipos de tumores são: câncer de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) (INCA, 2020).

Atualmente, estima-se que cerca de 5% a 10% de todos os tumores estejam associados à predisposição hereditária e diretamente associados a mutações germinativas em genes de alta penetrância para o câncer. Mais de 50 síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) foram descritas e o estudo acerca dos aspectos moleculares, celulares, clínicos e terapêuticos destas síndromes, dos genes associados e dos indivíduos e famílias afetadas, constitui o que chamamos coletivamente de Oncogenética (Garber & Offit, 2005; Ashton-Prolla & Weitzel, 2020).

Neste cenário, a Oncogenética adquire um papel de ainda maior relevância tornando-se cada vez mais integrada à prática clínica. Atualmente, podem ser definidas duas grandes áreas que concentram a pesquisa e o desenvolvimento de atividades na Oncogenética. A primeira, com um enfoque maior na análise somática (no tumor) de

alterações genéticas, proporcionando muitas vezes um direcionamento mais personalizado no tratamento dos pacientes oncológicos. O segundo grupo, que será também o foco deste estudo, é a análise de alterações germinativas associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer em famílias com suspeita de uma SPHC.

Identificar indivíduos com diagnóstico de uma SPHC e seus familiares igualmente predispostos, mas ainda assintomáticos, é uma oportunidade ímpar de prevenção de câncer em um grupo com alto risco para a doença através de protocolos de rastreamento e cirurgias redutoras de risco (CRR) (Ashton-Prolla & Weitzel, 2020).

O Brasil é um país de grandes dimensões, forte miscigenação e uma já reconhecida disparidade socioeconômica e de acesso aos serviços de saúde. Com o aumento na demanda e solicitação de exames genéticos observou-se uma expressiva redução dos custos ao longo dos anos possibilitando a ampliação da testagem inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Somado a esse fato, desde 2015, as operadoras de saúde suplementar passaram a ser obrigadas a custear os testes genéticos para rastreamento de mutações germinativas em pacientes classificados como de alto risco, por atenderem critérios internacionais para câncer hereditário (Achatz *et al.*, 2020).

Apesar de todos esses avanços no acesso ao teste genético, o acompanhamento dos pacientes com uma SPHC não pode ser limitado ao processo de diagnóstico fenotípico e confirmação molecular. Esse seguimento deve ser encarado pelos serviços de saúde com uma etapa na linha de cuidados integrados em saúde e somente quando encarado desta maneira, será possível atuar de forma preventiva.

Entender essas particularidades relacionadas aos pacientes com SPHC pode auxiliar na implementação de modelos de acompanhamentos mais personalizados. Diante deste cenário, o presente trabalho tem o objetivo de caracterizar o perfil sociodemográfico, os aspectos clínicos e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto em *BRCA1* e *BRCA2* procedentes da região sul do Brasil.

2. REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à caracterização clínica e das intervenções redutoras de risco adotadas por paciente com variantes provavelmente patogênicas, patogênicas e de significado incerto nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

A estratégia de busca envolveu a base de dados PubMed, no período de 2014 a 2021 com publicações escritas em inglês. Foram utilizados os seguintes MeSH *terms* como filtros: risk management; salpingo-oophorectomy; mastectomy; genes, *BRCA2*; genes, *BRCA1*; mastectomy.

Os resultados das buscas estão representados na Figura 1.

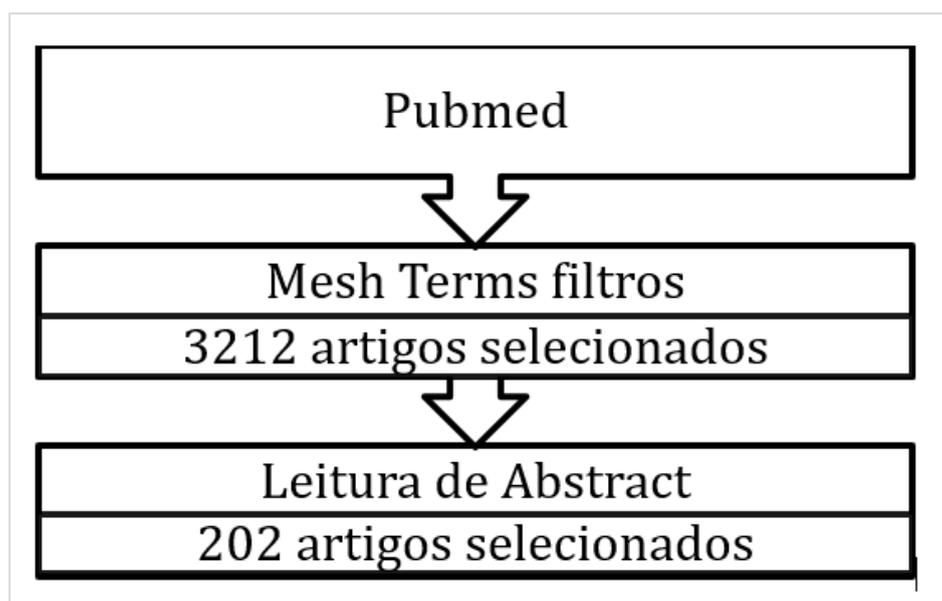


Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo.

2.2 Revisão da Literatura

2.2.1 Epidemiologia do câncer de mama e câncer de mama hereditário

Com o advento da transição demográfica e epidemiológica e o consequente envelhecimento da população, as doenças e agravos não transmissíveis (DANT) já são as

principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Deste grupo destacam-se as doenças cardiovasculares e o câncer (INCA, 2020).

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 450 mil casos novos de câncer, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma. Entre as brasileiras acometidas, os cinco principais tipos de tumores são: câncer de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%). Estima-se a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer de mama, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres, tendo nas regiões sul e sudeste do Brasil, os índices mais elevados (INCA,2020).

Pelo menos 10% dos cânceres de mama são classificados como hereditários, e estão associados a mutações germinativas em genes de alta e moderada penetrância principalmente nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *PALB2*, *CHEK2*; estima-se que esses e os demais genes da via de recombinação homóloga expliquem até 10% dos casos hereditários (Garber & Offit, 2005; Euhus & Robinson, 2013; Ludwig *et al.*, 2016).

Os fatores mais importantes e que podem evidenciar uma SPHC são a idade jovem ao diagnóstico de câncer, múltiplos tumores, tumores bilaterais, vários familiares afetados e presença de tumores raros. Em sua maioria, as SPHC apresentam padrão de herança mendeliano clássico, em geral autossômico dominante com penetrância incompleta, ou seja, 50% de risco de transmissão para a prole em cada gestação, independentemente do sexo. Apresentam, também, elevada taxa de penetrância: o indivíduo portador da mutação tem um risco elevado de desenvolver lesões associadas à síndrome durante toda a vida (Dantas *et al.*, 2009; Weitzel, 2011; Euhus & Robinson, 2013). Na tabela 1 descrevemos os principais elementos que sugerem predisposição hereditária em um paciente oncológico e/ou em seus familiares.

Tabela 1 - Achados da história pessoal e familiar que sugerem o diagnóstico de uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer.

No indivíduo	Na família
Tumores em idade muito mais precoce do que a média de idade ao diagnóstico na população geral	Dois ou mais familiares de primeiro grau com tumores no mesmo sítio
Múltiplos tumores primários em um mesmo órgão ou tumores bilaterais em órgãos pares (ex.: Mama)	Dois ou mais familiares de primeiro grau com tumores do mesmo espectro de uma síndrome específica de câncer hereditário
Tumores raros (ex.: Carcinoma Adrenocortical, tumores de plexo coróide, sarcomas, tumores ovarianos)	Dois ou mais familiares de primeiro grau com tumores raros
Tumores multifocais em um mesmo órgão	Dois ou mais familiares em duas gerações com tumores no mesmo sítio ou sítios etiologicamente relacionados
Tumores associados a defeitos congênitos, macrossomia, lesões cutâneas características de doenças genéticas, lesões precursoras herdadas ou outras doenças raras	Diagnóstico de múltiplos tumores na família com evidência de herança autossômica dominante
Característica fenotípica fortemente sugestiva de uma Síndrome de Predisposição Hereditária	Na ausência de história familiar de câncer: caso isolado de câncer (tipo raro, ou idade precoce ao diagnóstico) e estrutura familiar limitada

Modificado de HOFF, Paulo Marcelo Gehm; KATZ, Artur; CHAMMAS, Roger; ODONE FILHO, Vicente; NOVIS, Yana Sarkis. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 2v.

2.2.2 Identificação do câncer hereditário e aconselhamento genético

Identificar de forma sistemática indivíduos de alto risco genético para câncer e realizar o correto encaminhamento para avaliação em centros de referência em Oncogenética é uma etapa primordial para assegurar que esses pacientes não sejam negligenciados. Essa identificação também evita encaminhamentos indiscriminados ou realização desnecessária de testes genéticos em pacientes que não apresentam risco significativamente aumentado, especialmente em cenários com recursos reduzidos (Hampel, 2015; NCCN, 2020).

Durante a consulta de avaliação do risco genético de câncer é importante a coleta da maior quantidade de informações referentes a história patológica pregressa, antecedentes de saúde, comorbidades e cirurgias pregressas. Nessa avaliação, a equipe deve realizar uma análise criteriosa da história familiar com o registro do heredograma em pelo menos três gerações, exame físico direcionado e cálculos matemáticos de risco (Harper, 2010).

Posteriormente, a equipe médica deve se questionar sobre as principais hipóteses diagnósticas, os possíveis diagnósticos diferenciais e finalmente realizar a definição a priori de diagnósticos prováveis (Harper, 2010). Na tabela 2 estão descritas Síndromes associadas a risco aumentado para o câncer de mama.

Tabela 2 - Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer associadas a risco aumentado para câncer de mama.

Síndrome	Gene	Outros tumores associados
HBOC	<i>BRCA1</i>	Câncer de ovário, tubas uterinas, mama masculino e pâncreas
	<i>BRCA2</i>	Câncer de ovário, trompas, mama masculino, pâncreas, próstata, melanoma
Li- Fraumeni	<i>TP53</i>	Sarcomas, leucemia, câncer de SNC e adrenocortical
Cowden	<i>PTEN</i>	Hamartomas, câncer de tireoide não medular, endométrio
Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário	<i>CDH1</i>	Câncer de mama do tipo lobular e gástrico difuso
Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	Pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal, câncer de estômago, colorretal e pâncreas

HBOC: Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditário; SNC: Sistema Nervoso Central.
Adaptado de Christinat & Pagani, 2013.

Após a etapa de identificação dos possíveis afetados por uma SPHC segue-se o processo de avaliação de risco genético com a definição por parte da equipe médica do teste genético mais adequado para cada situação. Fluxogramas que otimizem a investigação diagnóstica são uma grande ferramenta na prática clínica principalmente quando consideramos a existência de sobreposição fenotípica importante na Oncogenética, ou seja, Variante Patogênica Germinativa (VPG) em diferentes genes podem causar câncer de mama hereditário, por exemplo (Kapoor *et al.*, 2015; Graffeo *et al.*, 2016; Foulkes, *et al.*, 2016).

No processo de aconselhamento genético (AG), explicações sobre os possíveis resultados e suas implicações devem ser discutidas com o paciente antes do pedido dos exames (Harper, 2010). Faz-se importante que a equipe pondere tanto as vantagens como as limitações da estratégia de diagnóstico laboratorial escolhida e a complexidade da interpretação dos resultados dos exames genéticos solicitados. Na tabela 3 estão resumidas brevemente as principais estratégias adotadas para investigação de pacientes com suspeitas de síndromes de predisposição ao câncer.

Tabela 3 – Estratégias de teste genéticos que podem ser utilizadas em Oncogenética.
(continua)

Tipo de teste	Quando usar	Vantagens	Limitações/Desvantagens
Pesquisa de VPG única	VPG previamente identificada na família.	- Menor custo; - Maior acurácia.	- Pode-se perder a oportunidade de identificar uma VPG em outro gene (Incomum); - O teste idealmente deve ser realizado no mesmo laboratório que identificou o caso índice ou uma amostra de um controle positivo deveria ser enviada com a amostra-teste para servir de controle.
Gene único ou poucos genes	Fenótipo bem definido de uma síndrome causada por um ou poucos genes.	- Investigação mais direcionada e específica; - Percentual menor de VUS.	- Pode não identificar certos tipos de variantes (ex: variantes intrônicas); - Necessidade de realização de testes complementares caso teste inicial seja negativo ou inconclusivo.

Tabela 3 – Estratégias de teste genéticos que podem ser utilizadas em Oncogenética.
(continuação)

Tipo de teste	Quando usar	Vantagens	Limitações/Desvantagens
Painel multigênico	- Sobreposição fenotípica; - Pacientes com suspeita de condições que estão associadas a VPG em múltiplos genes.	- Rendimento diagnóstico maior; - Custo-efetividade.	- Pode não identificar certos tipos de variantes (ex.: variantes intrônicas); - Achados incidentais são mais comuns; - Maior probabilidade de identificação de VUS; - Identificação de genes de risco moderado ou genes "novos" em que ainda não existe um consenso para manejo e seguimento.

VPG: Variante Patogênica Germinativa; VUS: Variantes de significado incerto.
Adaptado de Trevor Tejada-Berges, 2016.

Com o advento do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e com a maior utilização dos painéis multigênicos para o diagnóstico de câncer hereditário observou-se um aumento significativo de variantes de significado incerto (VUS) e identificação de variantes em genes não relacionados diretamente com a hipótese diagnóstica *a priori*. Taxa de detecção de VUS ao redor de 30% são descritas pelos laboratórios de biologia molecular. A identificação de uma VUS geralmente não deve acarretar a uma modificação do manejo clínico/cirúrgico dos pacientes. Deve-se recomendar o seguimento conforme histórico pessoal e familiar e realização de reavaliações periódicas e reclassificação da variante a cada consulta (Menko *et al.*, 2013; Oosterwijk, 2014)

Após receber o resultado de um teste genético de risco para câncer, o médico deve questionar e tentar correlacionar a variante genética encontrada com as descrições da literatura que informam o risco relativo de desenvolver uma neoplasia ao longo da vida. Essa diferenciação pode ser útil para nortear recomendações de indicação de CRR e implicações para os demais membros da família. Na Figura 2 descrevemos brevemente essa divisão correlacionando o risco de desenvolver câncer ao longo da vida e a utilidade clínica desses achados.

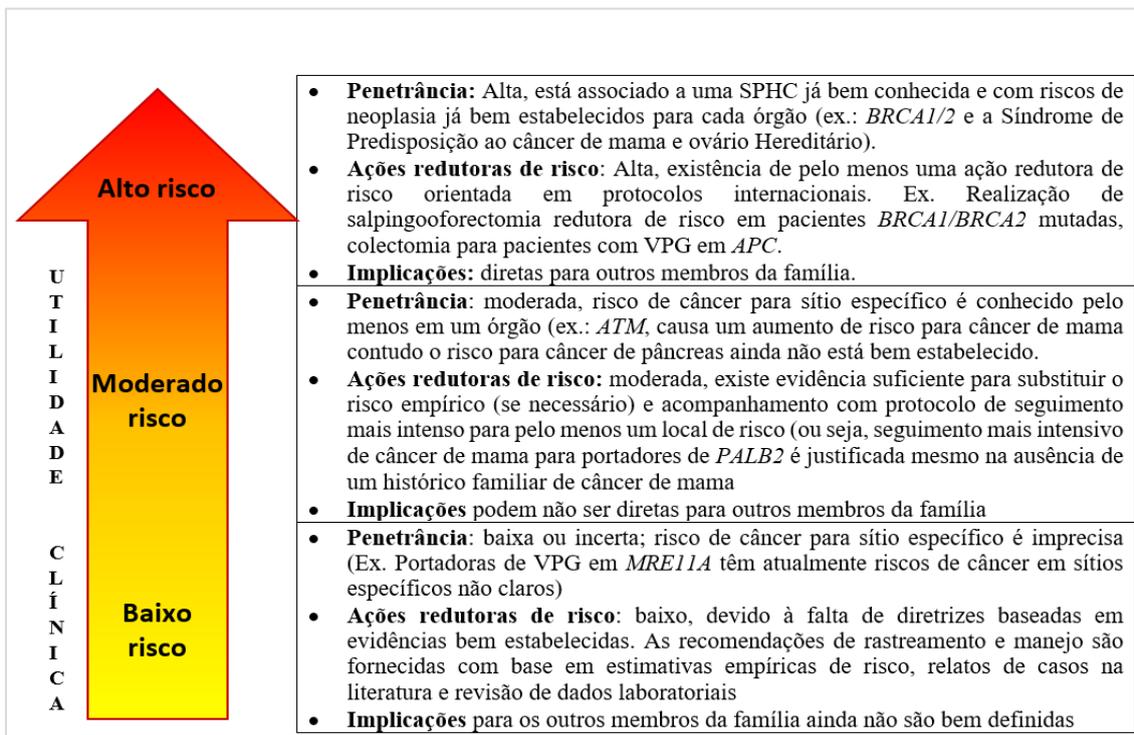


Figura 2 - Impacto das alterações genéticas e utilidade clínica conforme classificação de risco.

SPHC: Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer; VPG: Variante Patogênica Germinativa. Adaptado de Ashton-Prolla & Weitzel, 2020.

2.2.3 Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditário

Variantes patogênicas na linhagem germinativa nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* predispõe à Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditário (HBOC). *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores tumorais localizados no cromossomo 17q21 e 13q12, respectivamente. Estão envolvidos na manutenção da estabilidade do genoma através do reparo das quebras de fita dupla do DNA por recombinação homóloga, regulação do crescimento celular e controle da divisão celular (Stoppa-Lyonnet, 2016).

Já foram descritas mais de 2000 diferentes mutações em *BRCA1/BRCA2*, elas ocorrem em cerca de 1 a cada 300 a 500 indivíduos na população em geral, mas a prevalência de mutações varia entre grupos étnicos e áreas geográficas e pode ser influenciada pelas chamadas mutações fundadoras ("efeito fundador"), ou seja, uma mutação frequentemente observada em uma população derivada de um pequeno grupo ancestral, isolado geográfica ou culturalmente, no qual um ou mais fundadores era

portador do gene mutante. Identificaram-se mutações fundadoras entre os judeus Ashkenazi e em diferentes populações do Canadá, Hungria, Suécia, Holanda e Itália (Christinat & Pagani, 2013).

É universalmente aceito que mulheres com variantes patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm um risco aumentado em relação às outras mulheres de desenvolver tanto câncer de mama quanto de ovário. O risco de desenvolver um câncer de mama até os oitenta anos é de 72% para mulheres portadoras de variantes patogênicas em *BRCA1* e 69% nas com variantes patogênicas em *BRCA2*. Para câncer de ovário o risco seria de 44% para portadoras de variantes patogênicas de *BRCA1* e 17% em portadoras de *BRCA2*. Esses riscos são até seis vezes maiores do que o risco médio de câncer de mama na vida de uma mulher e 28 vezes maior que o risco populacional de câncer de ovário (Johns *et al.*, 2016; Kuchenbaecker *et al.*, 2017; Vieira, 2017).

O câncer de mama relacionado a variantes patogênicas em *BRCA1* é predominantemente triplo negativo (ou seja, estrogênio e receptor de progesterona negativo e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 HER2 não amplificado). Os subtipos de câncer de mama em pacientes com mutações em *BRCA2* assemelham-se mais com o perfil observado em mulheres com câncer de mama esporádico (Christinat & Pagani, 2013).

A identificação de uma variante germinativa patogênica nestes genes cria uma grande oportunidade de reduzir a incidência de câncer através de protocolos de rastreamento e CRR. A discussão sobre estas condutas devem ser abordada com a paciente e faz parte do processo de aconselhamento genético pós-teste, que esclarece a proteção oferecida pela cirurgia e o grau de redução do risco de câncer, além do impacto psicossocial além de abordar os efeitos estéticos esperados (Garber & Offit, 2005; Christinat & Pagani, 2013; Oosterwijk, 2014; Ludwig *et al.*, 2016).

No Brasil, o protocolo para detecção do câncer de mama recomendado pelo Ministério da Saúde inclui o exame clínico anual para mulheres assintomáticas entre 40 e 50 anos e a mamografia bianual para mulheres entre 50 e 69 anos (INCA, 2015). Contudo, para mulheres portadoras de VPG em *BRCA1* ou *BRCA2* faz-se necessário um seguimento mais intenso considerando o alto risco de neoplasias ao longo da vida (Garber & Offit, 2005; Oosterwijk, 2014; Kuchenbaecker *et al.*, 2017).

Por falta de estudos locais, todas as recomendações de seguimento dessas pacientes brasileiras baseiam-se em dados internacionais. Em sua grande maioria, os

serviços de Oncogenética utilizam as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Para o câncer de mama, as estratégias de seguimento clínico incluem a realização de exame clínico das mamas com equipe médica semestralmente iniciando aos 25 anos; Ressonância Nuclear Magnética (RNM) das mamas com contraste anual entre os 25-29 anos; entre 30-75 anos realização de RNM das mamas e mamografia a cada seis meses de forma alternada. Para o câncer de ovário, o *rastreamento* é recomendado pela falta de evidência de eficácia, mas nos casos em que não é possível realizar cirurgia, pode ser realizada Ultrassonografia (US) endovaginal e dosagem sérica do marcador CA-125 semestralmente a partir dos 30-35 anos (Garcia *et al.*, 2014; Ludwig *et al.*, 2016; Metcalfe *et al.*, 2019; NCCN, 2020).

As CRR que podem ser propostas neste cenário incluem a mastectomia redutora de risco (MRR) e a salpingooforectomia bilateral (SOB). Análises retrospectivas evidenciam que a MRR reduz o risco de desenvolver câncer de mama em cerca de 90% das mulheres portadores de variantes em *BRCA1/2*. Estudos recentes demonstraram que a realização de MRR está associada à redução na mortalidade geral de pacientes com variantes patogênicas em *BRCA1*, com um impacto menos expressivo nas pacientes *BRCA2* mutadas. A SOB também parece reduzir o risco para câncer de mama, 56% e 43% para *BRCA 1* e *2*, respectivamente, quando realizada antes dos 50 anos (Carbine *et al.*, 2018; Heemskerk-Gerritsen *et al.*, 2019).

A ausência de métodos para detecção precoce do câncer de ovário e o pior prognóstico da doença reforçam a recomendação de realizar SOB após prole estabelecida. A recomendação é a realização de SOB entre 35-40 anos para portadores de variantes patogênicas em *BRCA1*, e 40-45 anos para portadoras de variantes patogênicas em *BRCA 2*. (Ludwig *et al.*, 2016; Vieira, 2017; Metcalfe *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2019).

Apesar da eficácia comprovada das CRR e as evidências de redução de mortalidade associadas a estas, a adoção dessas estratégias ainda varia bastante. Vários estudos realizados em centros de atendimento terciário nos EUA relatam taxas de SOB variando entre 51-71% em pacientes *BRCA* mutadas e taxas de MRR 3 a 5 anos após resultado da avaliação molecular em 20 a 36% de portadoras sem diagnóstico de câncer e 49% para aquelas com história pessoal prévia de um tumor mamário. (Garcia *et al.*, 2014; Metcalfe *et al.*, 2019). Múltiplos fatores podem estar relacionados com a decisão de realizar uma CRR. Alguns desses fatores incluem idade, história de biópsia mamária prévia e história familiar de câncer de mama ou de ovário (Johns *et al.*, 2016).

Além dos já discutidos benefícios no âmbito individual cabe ressaltar a importância de discutir com o paciente as repercussões que esse diagnóstico tem sobre o risco para demais familiares. Essa comunicação pode ser um processo difícil, mas que precisa ser abordado. O processo de iniciar com o paciente afetado (probando) e estender o teste genético aos parentes em risco é denominado teste em cascata (*cascade testing*). Vários estudos sugerem que a análise de pelo menos dois a três familiares em risco é necessária para que a avaliação genética possa ser considerada custo-efetiva. No entanto, apesar do potencial benefício da identificação precoce de indivíduos assintomáticos, os dados da literatura apontam uma adesão baixa $\sim < 30\%$ (Frey *et al.*, 2020; Offit *et al.*, 2020).

O estabelecimento de uma rotina de atendimento e seguimento de pacientes com HBOC é fundamental e tem como objetivo final promover efetivamente redução de risco de câncer. Para que as estratégias de prevenção e detecção precoce do câncer de mama neste grupo de pacientes resultem em benefícios reais, é imperativo utilizar uma abordagem de equipe multidisciplinar.

3. MARCO CONCEITUAL

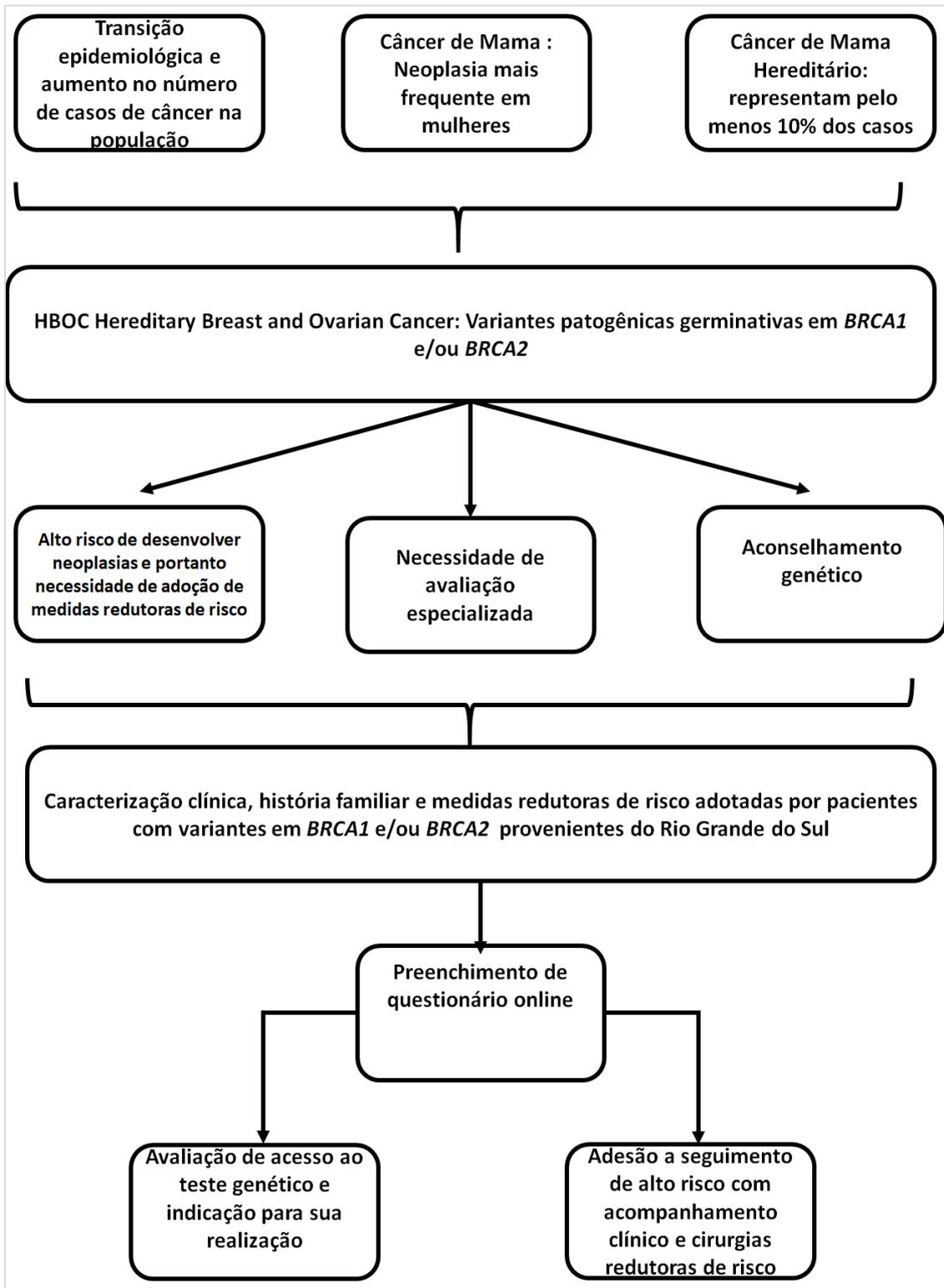


Figura 3 - Marco conceitual esquemático

4. JUSTIFICATIVA

Considerando a escassez de estudos realizados com a população brasileira, destaca-se a importância da caracterização sociodemográfica e clínica, além de avaliação de aderência a medidas redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes germinativas em *BRCA1* e *BRCA2*. A partir desta caracterização é possível entender os pontos que necessitam de melhoria nas orientações e acompanhamento, aprimorando o estabelecimento de uma rotina de atendimento e de estratégias adequadas de prevenção do câncer.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Caracterizar os aspectos sociodemográficos, clínicos e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto em *BRCA1* e *BRCA2* identificadas em consultórios públicos e privados de aconselhamento genético na região sul do Brasil.

5.2 Objetivos secundários

- Descrever as características sociodemográficas das pacientes com variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto em *BRCA1* e *BRCA2*;
- Comparar as características clínicas das pacientes com variantes patogênicas, provavelmente patogênicas e de significado incerto em *BRCA1* e *BRCA2* com dados já existentes na literatura, relacionando o perfil identificado com o de outros casos brasileiros e do restante do mundo;
- Comparar a adesão das pacientes mutadas às intervenções redutoras de risco com dados já existentes na literatura.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achatz, MI *et al.* Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. **Jco Global Oncology**, [S.L.], n. 6, p. 439-452, nov. 2020. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
<http://dx.doi.org/10.1200/jgo.19.00170>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155091/>.

Ashton-Prolla, P; Weitzel, NJ. (2020). Managing people with high and moderate genetic risk: Genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>.

Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2018, Issue 4. Art. No.: CD002748.

Cheng A *et al.*, Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis, **European Journal of Surgical Oncology**, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.09.002>

Christinat, A.; Pagani, O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows. **Breast**, v. 22, n. 4, p. 375–382, 2013.

Dantas, ELR *et al.* Genética do Câncer hereditário. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.55, n., p.263-269, 2009.

Euhus, DM; Robinson L. Genetic Predisposition Syndromes and Their Management. **Surg Clin North Am**. 2013 Apr;93(2):341–62.

Foulkes WD, Knoppers BM, Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: Founder mutations to genomes. Vol. 13, **Nature Reviews Clinical Oncology**. Nature Publishing Group; 2016. p. 41–54.

Frey MK, Kahn RM, Chapman-Davis E, *et al.* Prospective Feasibility Trial of a Novel Strategy of Facilitated Cascade Genetic Testing Using Telephone Counseling. **J Clin Oncol**. 2020;38(13):1389-1397. doi:10.1200/JCO.19.02005

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Vol. 23, **Journal of Clinical Oncology**. J Clin Oncol; 2005. p. 276–92.

Garcia C *et al.*, Risk management options elected by women after testing positive for a

BRCA mutation. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 69, n. 4, p. 205–207, 2014.

Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. Vol. 160, **Breast Cancer Research and Treatment**. Springer New York LLC; 2016. p. 393–410.

Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. Vol. 17, **Genetics in Medicine**. Nature Publishing Group; 2015. p. 70–87.

Harper PS. **Practical Genetic Counselling**. 7th ed. London: Hodder Arnold, 2010.

Heemskerk-Gerritsen, B. A. M. et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Breast Cancer Research and Treatment**, n. 0123456789, 2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Johns D. et al., Breast Cancer Risk Reduction Decisions of the BRCA-Positive Patient: An Observational Study at a Single Institution. **Journal of Women's Health**, v. 26, n. 6, p. 702–706, 2017.

Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. **Ann Surg Oncol**. 2015 Oct 29;22(10):3282–8.

Ludwig K. K. et al., Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. **American Journal of Surgery**, v. 212, n. 4, p. 660–669, 2016.

Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, Stol Y, Wijdenes M, Otten E, et al. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: A guideline for clinical geneticists. **Fam Cancer**. 2013 Jun;12(2):319–24.

Metcalfe K. et al. International trends in the uptake of cancer risk reduction strategies in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **British Journal of Cancer**, v. 121, n. 1, p. 15–21, 2019.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian**. Version 2. 2021. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf Acesso em 31 de março de 2021.

Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, et al. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. **J Clin Oncol**. 2020;38(13):1398-1408. doi:10.1200/JCO.19.02010

Oosterwijk JC, De Vries J, Mourits MJ, De Bock GH. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. Vol. 78, **Maturitas**. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 252–7.

Stoppa-Lyonnet, D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: Where do we go from here? **European Journal of Human Genetics**, v. 24, n. S1, p. S3–S9, 2016.

Tejada-Bergés T. Breast Cancer: Genetics and Risk Assessment. **Clin Obstet Gynecol**. 2016 Dec 1;59(4):673–87.

Vieira, Sabas Carlos. **Câncer de mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia** - Regional Piauí - 2017 / Sabas Carlos Vieira. – Teresina: EDUFPI, 2017. 328 p.

Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. **CA Cancer J Clin**. 2011;61(5):n/a-n/a.

7. PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Nesta seção estão a produção científica como resultado direto da dissertação de mestrado, o artigo que será submetido ao periódico *Familial Cancer*.

Challenges in hereditary breast cancer management: a long road after genetic testing

Ana Karolina Maia de Andrade¹, Patrícia Ashton-Prolla^{2,3}

(1) Postgraduate Program in Medical Sciences – Federal University of Rio Grande do Sul.

(2) Medical Genetics Service and Experimental Research Center – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

(3) Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common solid tumor affecting women around the world. It is known that 5-10% of cases are caused by germline high or moderate penetrance pathogenic variants in cancer predisposition genes, 50% of which are in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Identifying these patients creates an opportunity to reduce the incidence of cancer through screening protocols and/or risk-reducing surgeries. Despite the proven effectiveness the adoption of these strategies still varies widely. **Objective:** To characterize a preliminary description of the clinical aspects, family history and adherence to risk-reducing interventions adopted by patients with germline variants in *BRCA1* and *BRCA2* in Southern Brazil, a region known for its high breast cancer prevalence. **Methods:** This is a descriptive observational study. The study was open to women carrying a *BRCA1* and/or *BRCA2* variant in the State of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. Application of a questionnaire through contact via email, phone or social media invitation to patients with a molecular diagnosis of VGP or VUS in *BRCA1* and *BRCA2* seen in public and private services in Rio Grande do Sul. **Results:** 226 potential study participants were identified. 90 women answered the questionnaire. The average age at molecular diagnosis was 44.42 years, with the average time between recruitment for this study and genetic testing being 37 months (6 - 203 months). When performing the genetic examination, 61 (67.78%) already had a diagnosis of cancer, the breast being the location of most cases. Germline variants in *BRCA1* were identified in 36 cases, with 33 (36.67%) VPG and 3 (3.33%) VUS. In *BRCA2* there were 54 cases, 47 (52.22%) of which were PV and 7 (7.78%) of VUS. Mammography was performed by 53 (58.88%), 36 (40.00%) performed nuclear magnetic resonance annually and 74 (82.22%) underwent breast ultrasound. Ovarian screening was performed by 60 (67.41%). Overall, 63 (70.00%) of the patients enrolled in this study were submitted to at least one risk-reducing surgery (25 underwent only mastectomy, 13 underwent salpingo-oophorectomy only, 25

underwent both). Of these, most were carriers of germline *BRCA1* and *BRCA2* PV. However, 2/50 (4.00%) and 4/38 (10.52%) of patients that underwent risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy, respectively, were carriers of a VUS in either *BRCA1* or *BRCA2*. In addition, 34 (68.00%) and 21 (55.26%) patients were submitted to risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy before genetic testing, respectively. **Conclusion:** In this series of cases, several inadequacies were identified in the management of patients at high genetic risk for breast and ovarian cancer. This fact reinforces the need to improve comprehensive care for patients with hereditary cancer by obtaining coordinated risk reduction actions and greater integration between the teams that monitor the oncology patient.

KEYWORDS

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Breast Cancer, *BRCA1* Gene, *BRCA2* Gene, Prophylactic Mastectomy, Salpingo oophorectomy

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common solid tumor affecting women around the world. In Brazil the disease is the first cause of death by cancer in women of all ages, especially in young women. The South and Southeast regions of Brazil have the highest BC incidence rates (INCA, 2020). It is known that 5-10% of cases are caused by germline high or moderate penetrance pathogenic variants in cancer predisposition genes (Garber & Offit, 2005). Germline pathogenic variants in *BRCA1* and *BRCA2* are responsible for approximately half of these cases. The identification of patients with such variants is essential to ensure appropriate risk-adjusted management through the adoption of specific screening protocols and/or risk-reducing surgeries (Ashton-Prolla & Weitzel, 2020). In Brazil, access to genetic cancer assessment and genetic testing is scarce. There are also significant barriers in access to high-risk clinics and risk reducing interventions. Thus, even patients who receive genetic counseling may have difficulties to adhere to standard-of-care recommendations in follow-up and risk reducing interventions. (Meiser *et al.*, 2016; Achatz *et al*, 2020). Considering this scenario, the goal of this study is to provide a preliminary description of the clinical aspects, family history and adherence to risk-reducing interventions adopted by patients with germline variants in *BRCA1* and *BRCA2* in Southern Brazil, a region known for its high breast cancer prevalence.

Methods

Design and participants

This is a descriptive observational study. The study was open to women with a class 3,4 or 5 *BRCA1* and/or *BRCA2* variants (VUS, likely pathogenic or pathogenic) according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines (Richards *et al.*, 2015). Cooperating medical geneticists identified potential participants in their clinical practices. The project was submitted to the Ethics and Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA) and was approved by the National Commission on Ethics in Research in Brazil (CAAE n° 29806920.7.0000.5327). Initially, participants were informed of the study by their physicians and were invited to answer a study-specific questionnaire with 37 items capturing sociodemographic data, individual and family cancer histories and different choices regarding risk-reducing interventions. An explanation of the study, invitation to voluntary participation were included in the questionnaire. The institutional IRB granted a waiver of formal written informed consent to all cases in which patients answered the invitation and provided answers to the questionnaire, understanding that this was a voluntary response. Further information about the questionnaire was provided to the patients, whenever necessary via email or telephone. In addition, an invitation to participate in the study, including inclusion criteria, was published via social networks of the coordinating center (a public hospital in Brazil) and was open to any patient carrying a *BRCA1* and/or *BRCA2* variant in the State of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. Inclusion criteria were:

- i. age between 18 and 75 years.
- ii. interest and signature of informed consent to participate in the study.
- iii. molecular diagnosis confirming uncertain significance, pathogenic and/or probably pathogenic germline variants in *BRCA1/BRCA2* with a result delivered at least 6 months before recruitment.

All patients received pre- and post-test genetic counseling.

Statistical analysis

For statistical analyses, the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 was used. The data obtained were analyzed using descriptive statistics.

Categorical variables were presented using absolute frequency and percentages. The numerical variables were initially assessed for normality, using the Shapiro-Wilk test. Variables with parametric distribution were presented using mean and standard deviation.

Results

A total of 228 potential participants were identified by their assistant physicians and were approached to participate in the study. The final number of patients recruited (i.e. those with at least one germline variant, willing to participate and able to respond to the online questionnaire) was 90. All patients recruited were female and the median age at genetic testing was 44.42 years. Overall, mean time between genetic testing and recruitment for this study was 37 months (range 6 - 203 months). Clinical and demographic aspects, access to genetic cancer risk assessment and genetic testing results are summarized in Table 1. Of note, most patients originated from the private health care system. Those recruited from the public health care system, where genetic testing is not yet available, underwent genetic testing through research projects (11.11%) or paid out of pocket. The majority of patients recruited reported a family history of cancer in a close relative (96,67 %). Among those who reported a personal history of cancer (n = 61), most had been diagnosed with cancer before age 50 years, with a mean age at diagnosis of 43 years ($\pm 9,7$ years). The majority of cancer diagnoses were breast cancer (N=57, 93.44 % and 15 (17.2%) of patients reported a diagnosis of cancer (either first or second primary tumor) after receiving results of genetic testing.

The profile of genetic alterations is described in Table 2 and a detailed description of all variants identified in the cohort is summarized in Supplemental Table 1. Thirty-six patients carried variants in *BRCA1* (33 PV and 3 VUS), while 54 patients harbored variants in *BRCA2* (47 PV and 7 VUS). Two patients presented a PV in a *BRCA* gene and in double heterozygosity with another pathogenic variant in a different DNA repair gene. One patient carried a VUS in *BRCA2* and a heterozygous PV in *TP53* and *PALB2* (Figure 1).

Most patients received information about recommended variant-specific surveillance and acted upon such recommendations. (n=81; 91.10%). Only 6 patients (6.80%) reported not undergoing any annual cancer screening. Annual mammograms were performed by 53 (58.88%) patients and 36 (40.00%) also performed breast magnetic

resonance annually. Of note, 74 (82.22%) reported breast cancer surveillance with annual breast ultrasound. Overall, 60 (67.41%) also reported undergoing ovarian cancer surveillance. Of these, 32/89 reported undergoing screening with transvaginal ultrasound only (35.95%), 3/89 reported screening with CA125 only (3.37%) and 15/89 (16.85%) reported surveillance with both annual transvaginal ultrasound and CA125.

Overall, 63 (70.00%) of the patients enrolled in this study were submitted to at least one cancer risk reducing surgery: 25 underwent mastectomy only, 13 underwent salpingo-oophorectomy only and 25 underwent both risk reducing surgeries (i.e., 50/90 patients underwent risk-reducing mastectomy and 38/89 underwent risk-reducing salpingo-oophorectomy). Of these, most were carriers of germline *BRCA1* and *BRCA2* PV. However, 2/50 (4.00%) and 4/38 (10.52%) of patients that underwent risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy, respectively, were carriers of a VUS in either *BRCA1* or *BRCA2*. In addition, 34 (68.00%) and 21 (55.26%) patients were submitted to risk reducing mastectomy and salpingo-oophorectomy before genetic testing, respectively. Finally, although average age at genetic testing and risk reducing surgeries was relatively late, some patients were submitted to risk reducing surgeries at exceedingly young ages (i.e., 24 years at salpingo-oophorectomy in a cancer unaffected patient diagnosed with a germline *BRCA1* PV) demonstrating non-compliance with current recommendations (Tables 3 and 4).

Among patients diagnosed with *BRCA1* and/or *BRCA2* PV, cascade testing was effectively done (at least one relative) in 62 (68.89%). Of these, 17 (27.42%), 13 (20.97%) and 32 (51.61%) probands reported testing of 1, 2 and 3 or more relatives, respectively.

Table 1 - Clinical and demographic aspects, access to genetic cancer risk assessment and genetic testing results of the study cohort.

Feature	N (%)
Entire cohort (N = 90)	
Patient origin	
<i>Metropolitan area, State Capital</i>	35 (38.88)
<i>Countryside, State of Rio Grande do Sul</i>	55 (61.11)
Genetic cancer risk assessment	
<i>Public health care system</i>	26 (28.89)
<i>Private health care system</i>	64 (71.11)
Access to genetic test	
<i>Private out-of-pocket payment</i>	62 (68.89)
<i>Access through health care insurance</i>	18 (20.00)
<i>Access through research project</i>	10 (11.11)
Motivation for genetic testing	
<i>Personal history of cancer</i>	61 (67.78)
<i>Family history of cancer</i>	29 (32.22)
Family history of cancer (N=90)	
<i>No family history</i>	3 (3.33)
<i>Only one first-degree relative</i>	43 (47.78)
<i>Two first-degree relatives</i>	26 (28.89)
<i>Three or more first-degree relatives</i>	13 (14.45)
<i>Second-degree relatives</i>	3 (3.33)
Cancer affected probands (N = 60, 66.66%)	
Tumor location	
<i>Breast cancer</i>	57 (95.00)
<i>Epithelial Ovarian cancer</i>	1 (1.66)
<i>Exocrine pancreatic cancer</i>	1 (1.66)
<i>Melanoma</i>	1 (1.66)
Age at diagnosis of first cancer	
<i>< 50yrs</i>	47 (78.33)
<i>≥ 50yrs</i>	13 (21.66)

Table 2 – Genetic testing results in the 90 patients recruited.

Test results	N (%)
Germline variants in <i>BRCA</i> genes	
<i>PV BRCA1</i>	33 (36.67)
<i>PV BRCA2</i>	47 (52.22)
<i>VUS BRCA1</i>	3 (3.33)
<i>VUS BRCA2</i>	7 (7.78)
Presence of other non-<i>BRCA</i> variants in DNA repair genes	20 (22.22)
<i>At least one VUS*</i>	17 (18.89)
<i>PV in BRCA plus PV in a DNA repair gene **</i>	1 (1.11)
<i>VUS in BRCA plus PV in a DNA repair gene ***</i>	2 (2.22)

(*) VUS were identified in the following genes: *ALK, ATM, AXIN2, BARD1, DICER1, GATA2, MEN1, MET, MSH6, MUTYH, NBN, PDGFRA, PMS2, POLD1, PTCH1, RAD51C, REC, RECQL4, SDHA, SUFU, TERT, WRN*.

(**) PV in *BRCA2* and one PV in *CHEK2*

(***) One of the patients had a VUS in *BRCA2*, a PV in *NBN* and one PV in *CHEK2* plus one VUS in *DICER1*; the other patient had a VUS in *BRCA1*, a PV in *TP53* and a PV in *PALB2*

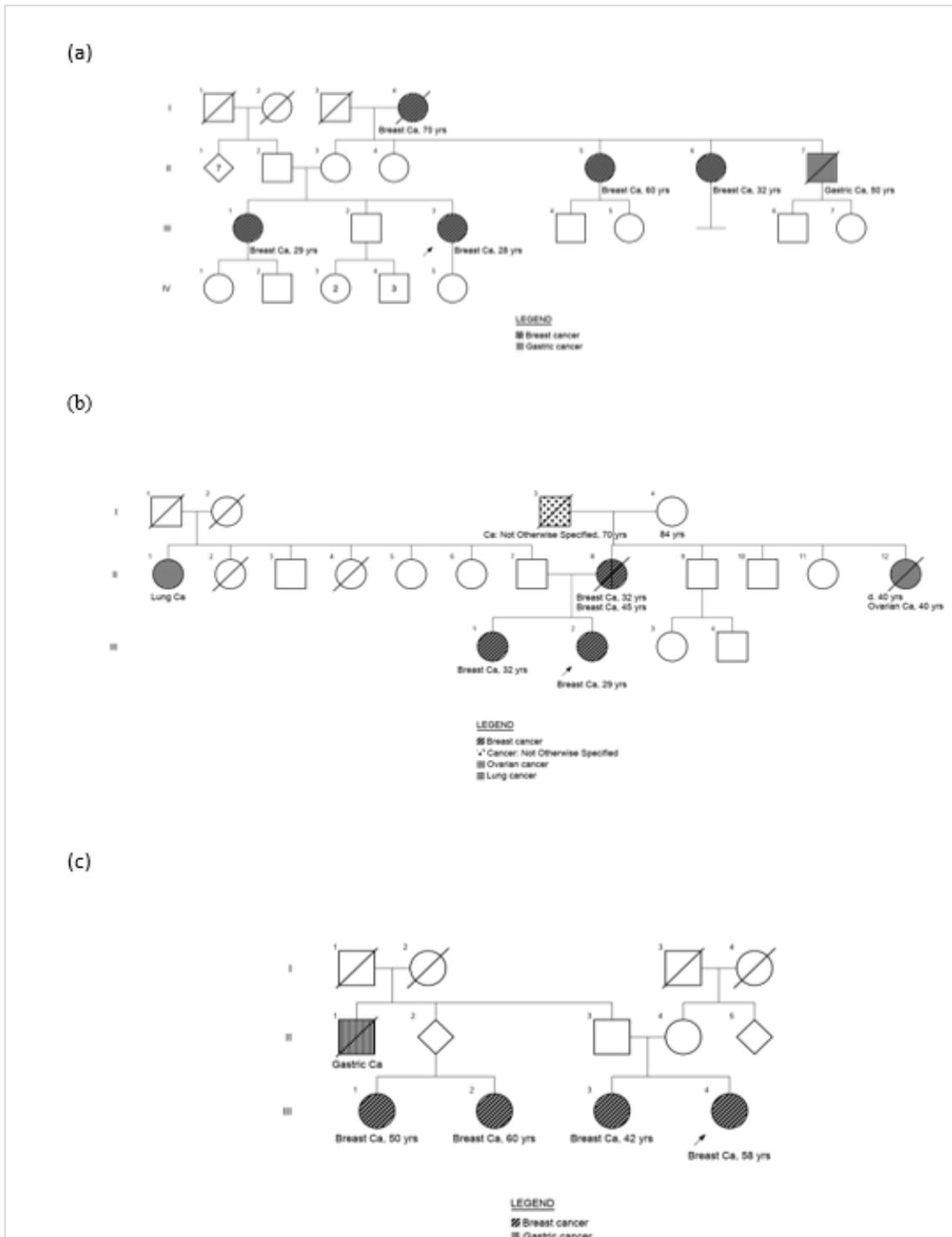


Figure 1 - Pedigrees of three families with more than one germline pathogenic variant in a cancer predisposition gene.

(a) Proband (III.3): *BRCA2* PV c.7580_7583dupTAGG p.Gly2529Argfs*; *CHEK2* PV c.470T>C p.Ile157Thr;

(b) Proband (III.2): *BRCA1* VUS; *PALB2* PV deletion exons 12-13; *TP53* PV c.733G>A (p.Gly245Ser);

(c) Proband (III.4): *BRCA2* VUS c.3475T>C (p.Cys1159Arg); *NBN* PV c.657_661delACAAA (p.Lys219Asnfs*16); *CHEK2* PV c.470T>C (p.Ile157Thr) and *DICER1* VUS c.116A>G (p.Asp39Gly).

Table 3 - Breast cancer surveillance and cancer risk reducing interventions in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* PV and VUS.

Breast cancer surveillance (N =90)				
	Overall (N=90) N (%)		PV carriers (N = 80) N (%)	VUS carriers (N=10) N (%)
<i>Annual MRI</i> Yes	36 (40.00)		34 (42.50)	2 (20.00)
<i>Annual mammogram</i> Yes	53 (58.88)		46 (57.50)	7 (70.00)
<i>Annual ultrasound</i> Yes	74 (82.22)		65 (81.25)	9 (90.00)
Risk reducing mastectomy (N = 50)				
	Overall (N=50)		PV carriers (N = 48)	VUS carriers (N=2)
	N (%)	Avg (\pmSD), range	N (%)	N (%)
Age at surgery (ys)				
< 50yrs	38 (76.00)		37 (77.08)	1 (50.00)
\geq 50yr	12 (24.00)		11 (22.92)	1 (50.00)
<i>Mean age (ys) \pm SD</i>		42 (\pm 10)		
<i>Range (ys)</i>		(24-67)		
<i>Timing in relation to genetic test result surgery before testing</i>	32 (64.00)		32 (66.66)	NA*
<i>surgery after testing; average time between genetic test result and surgery (months)</i>	18 (36.00)	13.19 (\pm 17.8)	16 (33.33)	2 (100.00)

*NA Not applicable.

Table 4 - Ovarian cancer surveillance and cancer risk reducing interventions in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* PV and VUS.

Ovarian cancer surveillance (N=89)				
	Overall (N=89) N (%)		PV carriers (N = 79) N (%)	VUS carriers (N=10) N (%)
<i>Annual Transvaginal Ultrasound</i> Yes	47 (52.80)		43 (54.43)	4 (40.00)
<i>Annual serum CA-125</i> Yes	28 (31.46)		27 (34.17)	1 (10.00)
Risk reducing salpingo-oophorectomy (N=38)				
	Overall (N=38)		PV carriers (N = 34)	VUS carriers (N=4)
	N (%)	Avg (±SD), range	N (%)	N (%)
Age at surgery (ys) <i>< 40yrs</i> <i>≥ 40yr</i>	11 (28.95) 27 (71.05)	45.31±10.21 (24-73)	11 (32.35) 23 (67.65)	NA* 4 (100.00)
Mean age (ys) ± SD				
Range (ys)				
Age at RRSO (ys) by type of variant PV <i>BRCA1</i> PV <i>BRCA2</i> VUS <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>			44 ±12.10ys 45 ±9.00 ys	45 ±9.02 ys
Timing in relation to genetic test result <i>surgery before testing</i>	21 (55.26)		20 (58.82)	1 (25.00)
<i>surgery after testing; average time between genetic test result and surgery (months)</i>	17 (44.74)	33.08 (±62.27)	14 (41.18)	3 (75.00)

*NA Not applicable.

Discussion

Risk assessment for hereditary breast and ovarian cancer has been carried out in Brazil for about two decades, but there are still important barriers to access this practice and a lack of data on the adherence of health professionals and Brazilian patients to recommended management guidelines (Dufloth *et al.*, 2005; Achatz *et al.*, 2020). In the present study, we describe the clinical features and follow-up adopted by 90 women with a germline variant in *BRCA1* and/or *BRCA2* from Southern Brazil. It is noteworthy that all patients were treated at referral services in oncogenetics and received pre and post-test genetic counseling by health care professionals with experience and specific training in the field. Although this is an internationally recommended practice, not all patients undergoing genetic testing receive pre- and post-test genetic counseling. (Armstrong *et al.*, 2015; NCCN, 2020; Achatz *et al.*, 2020).

Most patients underwent genetic testing motivated by a personal history of cancer (67.78%) and therefore in a diagnostic and not in a predictive context, with breast cancer being the most prevalent tumor. In addition, the vast majority of patients had a positive family history for breast cancer and other tumors, reinforcing that this is a cohort of high risk patients for hereditary cancer. Finally, the age distribution of the cohort and the age at diagnosis of breast cancer were similar to the profile already described in other studies in the geographic region for this high-risk group. (Dufloth, 2005; Palmero, 2018, Timoteo *et al.*, 2018).

Most of the recruited patients originated from the private health care system, which may be a recruitment bias, since the inclusion criterion (having a genetic test result for *BRCA* genes) may have been a limiting factor for the inclusion of patients originated from the public health care system, as this technology is not yet available. Interestingly, even among patients in the private health system, the majority paid for the genetic test, which may partly reflect restrictions still imposed by health insurance. As for genetic characterization, there was a predominance of patients with *BRCA2* variants and a higher than expected frequency of VUS when compared to recent studies in Europe and North America (Menko *et al.*, 2013; Oosterwijk, 2014). The high rate of diagnostic tests, in

comparison with predictive tests and the consequent late age at the time of genetic testing is a characteristic still observed in countries where testing is not widely incorporated and has been shown in other studies with Brazilian patients (Timoteo *et al.*, 2018; Carvalho *et al.*, 2020; Grandi *et al.*, 2021). Still in relation to the genetic test carried out, mostly multigene panel testing, it is interesting to note that a considerable proportion of patients had more than one variant, but in a frequency similar to that described in other studies. It is not yet clear whether the phenotype of these carriers is different/more severe than those with only one germline pathogenic variant. In our series, the patient with pathogenic variants in *TP53* and *PALB2* and a VUS in *BRCA1* has an apparently more aggressive phenotype with tumors at a very young age, as previously suggested by other authors (Lavie *et al.*, 2011; Sokolenko *et al.*, 2013). Finally, the rate of VUS in the *BRCA1/BRCA2* genes (over 10%) and of VUS in other genes (at least one VUS in about 20% of patients) may denote a relative lack of knowledge that still exists in Brazil regarding molecular epidemiology of the genes interrogated, which may be the result of only recent availability and/or more frequent practice of multigene panel testing and also the result of limited access of the population as a whole to this technology. (Easton *et al.*, 2007; Lindor *et al.*, 2013; Eccles *et al.*, 2015; Machackova *et al.* 2019).

After carrying out the genetic test, adherence to clinical follow-up and risk-reducing interventions according to the test result is of great importance and the guidelines of specialty societies in different countries regarding these interventions are very similar. One of the main objectives of the study was precisely to evaluate how management practices were adopted by patients. In this regard, attention is drawn to the high proportion of breast screening by ultrasound, with a lower adherence to mammography and breast MRI, and the significant number of patients submitted to risk-reducing mastectomy before genetic testing, suggesting either difficulties in access to genetic testing or a poor understanding of health care professionals in general about the importance of genetic testing to guide such indications (Phi *et al.*, 2015; Elezaby *et al.*, 2019). Regarding the risk of ovarian cancer, there was a high proportion of risk-reducing surgeries performed outside the recommended age range (most late and some cases very early), and also an important rate of surgeries performed before genetic testing. In addition, a high proportion of patients undergoing screening tests for ovarian cancer, which are known to have low efficacy, was observed. Finally, it is important to highlight that the proportion of patients who underwent risk-reducing surgeries while carrying a

VUS was not insignificant. In summary, in this series of cases of patients at-risk for hereditary breast and ovarian cancer, several inadequacies in patient management were identified, indicating that there is an unmet need to adhere to established guidelines after carrying out genetic testing and a need to integrate knowledge among professionals specialized in the evaluation of genetic risk and professionals who provide care to cancer patients after risk assessment.

In fact, it is well known that the care of patients with breast and ovarian cancer is fragmented, involving several teams, in different institutions and not necessarily integrated in providing recommendations to the patients. Thus, there is no point in overcoming multiple barriers for carrying out risk identification and genetic testing, if these actions do not ultimately result in proper cancer risk reducing management. The need to integrate knowledge from multiple disciplines in a line of care for patients with hereditary cancer through coordinated actions is extremely important (Fashoyin-Aje *et al.*, 2013).

Finally, when compared to the literature, a high rate of cascade testing was observed in this study (cascade testing of at least one relative was close to 70%). Several studies have shown that adequate referral and effective cascade testing are still a major issue in cancer risk evaluation, with a much lower proportion of testing among relatives (approximately 20%) in most settings (Frey *et al.*, 2020; Offit *et al.*, 2020). The high proportion of families that effectively underwent testing in our study may be related to the opportunity of pre- and post-test genetic counseling, which was done by specialists in all cases, and/or it may be related to the focus of the investigation, predominantly motivated by personal and family risk.

The present study has some limitations, in particular the small sample size, with recruitment in a specific region of the country and restricted to the risk assessment of patients with clinical criteria for genetic testing by specialists specifically trained in genetic counseling. Continuation of this investigation, to include a larger number of patients in different regions of the country and in different clinical settings is key to allow a broader characterization of the scenario, in order to make recommendations for improving the process.

Conclusion

In this series of Brazilian cases, several inadequacies were identified in the management of patients at high genetic risk for breast and ovarian cancer. Our findings reinforce the need to improve comprehensive care for patients with hereditary cancer, resulting in coordinated risk reduction actions and greater integration between the teams that care for oncologic patients.

References

Achatz, MI *et al.* Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. **Jco Global Oncology**, [S.L.], n. 6, p. 439-452, nov. 2020. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jgo.19.00170>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155091/>.

Armstrong, J *et al.* Utilization and Outcomes of BRCA Genetic Testing and Counseling in a National Commercially Insured Population: The ABOUT Study [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):404]. **JAMA Oncol.** 2015;1(9):1251-1260. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3048

Ashton-Prolla, P; Weitzel, NJ. (2020). Managing people with high and moderate genetic risk: Genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>.

Buchanan AH, Voils CI, Schildkraut JM, et al. Adherence to Recommended Risk Management among Unaffected Women with a BRCA Mutation. **J Genet Couns.** 2017;26(1):79-92.

Da Costa E Silva Carvalho, S *et al.* Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. **BMC Med Genomics.** 2020;13(1). pmid:32039725

de Souza Timoteo, A.R., Gonçalves, A.É.M.M., Sales, L.A.P. et al. A portrait of germline mutation in Brazilian at-risk for hereditary breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 172, 637–646 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4938-0>

Dufloth, RM et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. **Sao Paulo Medical Journal**, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 192-197, 2005. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-31802005000400007>.

Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, Frye C, Wenstrup RJ, Allen-Brady K, et al. A

Systematic Genetic Assessment of 1,433 Sequence Variants of Unknown Clinical Significance in the BRCA1 and BRCA2 Breast Cancer– Predisposition Genes. **Am J Hum Genet.** 2007;81:873–83.

Eccles BK, Copson E, Maishman T, Abraham JE, Eccles DM. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. **BMC Cancer.** 2015;15:936.

Elezaby M, Lees B, Maturen KE, et al. BRCA Mutation Carriers: Breast and Ovarian Cancer Screening Guidelines and Imaging Considerations. **Radiology.** 2019;291(3):554-569.

Fashoyin-Aje L, Sanghavi K, Bjornard K, Bodurtha J. Integrating genetic and genomic information into effective cancer care in diverse populations. **Ann Oncol.** 2013;24 Suppl 7(Suppl 7):vii48-vii54. doi:10.1093/annonc/mdt264

Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. **Cancer Manag Res.** 2019;11:2321-2337.

Frey MK, Kahn RM, Chapman-Davis E, et al. Prospective Feasibility Trial of a Novel Strategy of Facilitated Cascade Genetic Testing Using Telephone Counseling. **J Clin Oncol.** 2020;38(13):1389-1397. doi:10.1200/JCO.19.02005

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Vol. 23, **Journal of Clinical Oncology.** J Clin Oncol; 2005. p. 276–92.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Lavie, O et al. “Double heterozygosity in the BRCA1 and BRCA2 genes in the Jewish population.” **Annals of oncology.** 2011; 22: 964-966.

Lindor NM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Plon SE, Couch FJ. BRCA1/ 2 sequence variants of uncertain significance: a primer for providers to assist in discussions and in medical management. **Oncologist.** 2013;18:518–24.

Machackova E, Claes K, Mikova M, Házová J, Sťahlová EH, Vasickova P, Trbusek M, Navrátilová M, Svoboda M, Foretová L. Twenty Years of BRCA1 and BRCA2 Molecular Analysis at MMCI - Current Developments for the Classification of Variants. **Klin Onkol.** 2019 Summer;32(Supplementum 2):51-71. English. doi: 10.14735/amko2019S51.

Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, Stol Y, Wijdenes M, Otten E, et al. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: A guideline for clinical geneticists. **Fam Cancer.** 2013 Jun;12(2):319–24.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk

Assessment: Breast and Ovarian. Version 2. 2021. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf Acesso em 31 de março de 2021.

Offit K, Tkachuk KA, Stadler ZK, et al. Cascading After Peridiagnostic Cancer Genetic Testing: An Alternative to Population-Based Screening. **J Clin Oncol.** 2020;38(13):1398-1408. doi:10.1200/JCO.19.02010

Oosterwijk JC, De Vries J, Mourits MJ, De Bock GH. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. Vol. 78, **Maturitas**. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 252–7.

Palmero, EI *et al.* The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. **Sci Rep.** 2018;8(1):1–10. pmid:2931161

Phi XA, Houssami N, Obdeijn IM, et al. Magnetic resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers age \geq 50 years: evidence from an individual patient data meta-analysis. **J Clin Oncol.** 2015;33(4):349-356.

Richards, S *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. **Genetics In Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 405-423, 5 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015>.

Sokolenko, A.P., Bogdanova, N., Kluzniak, W. et al. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. **Breast Cancer Res Treat.** 2014; 145, 553–562.

8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho avaliou uma amostra de 90 pacientes portadoras de variantes germinativas nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* que realizaram exames no âmbito do SUS e privado, com idade maior de 18 anos. Observou-se um predomínio de pacientes que realizaram o teste genético após um diagnóstico prévio de câncer e com pelo menos um familiar com diagnóstico de neoplasia. A neoplasia mais frequente foi a de mama e uma parcela dessas mulheres recebeu um novo diagnóstico ou está em processo de investigação após ter recebido o resultado do exame genético. Na avaliação das medidas de redução de risco adotada pelas pacientes foram identificada uma série de inadequações no manejo clínico e cirúrgico, indicando que há necessidade de intensificar as orientações após a realização do teste genético e integrar conhecimentos entre profissionais especializados em avaliação de risco genético e profissionais que atendem pacientes com câncer após avaliação de risco.

Diante do exposto, foi possível cumprir os objetivos originalmente propostos através da caracterização de um grupo de mulheres gaúchas com variantes em *BRCA1* e/ou *BRCA2* descrevendo o perfil clínico, sociodemográfico, caracterização genética, adesão ao seguimento clínico e as cirurgias redutoras de risco.

9. PERSPECTIVAS

A partir desta análise inicial, já está sendo discutida a possibilidade de expandir o estudo para outras instituições ao redor do Brasil utilizando as redes sociais para ampliar o alcance desta nova etapa. Acreditamos que essa estratégia será relevante pois possibilitará um acréscimo do tamanho amostral e maior compreensão das diferentes realidades assistenciais no país.

Temos a perspectiva de desenvolver materiais didáticos que auxiliem o processo de aconselhamento genético e a disseminação de conteúdos informativos sobre câncer hereditário para a comunidade e em especial para pacientes e familiares.

APÊNDICE A - Questionário I online - Paciente

Questionário do projeto - PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL

Prezada,

Este é um convite para preencher o questionário que faz parte da pesquisa "PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL". O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, CAAE nº 29806920.7.0000.5327.

A pesquisa visa caracterizar o perfil sociodemográfico, aspectos clínicos e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes em BRCA1 e BRCA2 procedentes da região sul do Brasil. O questionário consiste de 37 perguntas e o tempo estimado para responder a estas questões é de 15 (quinze) minutos. A sua participação na pesquisa se dá através da ferramenta Formulário Google®, sendo que ao responder e enviar o questionário ao final você está concordando em participar desta pesquisa.

Caso você aceite participar você autoriza que o seu médico assistente disponibilize informações sobre o seu diagnóstico e laudos moleculares com os pesquisadores. Ressaltamos que as informações serão acessadas somente pelos pesquisadores e serão utilizadas em publicações científicas de maneira anônima.

Para esclarecimentos adicionais, você poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável, a Dra Patrícia Ashton Prolla, pelo telefone (51)3359-7861 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640 ou pelo email cep@brca.edu.br.

Agradecemos, antecipadamente, pela sua participação.

*Obrigatório

1. Endereço de e-mail *

Dados demográficos gerais

2. Nome Completo *

3. Data de Nascimento

Exemplo: 7 de Janeiro de 2019

4. Telefone para contato

5. Cidade em que reside

6. Médico que realizou a sua Investigação genética

Marcar apenas uma oval.

- Alessandra Borba
- Ana Karolina Maia
- André Anjos
- Camila Bittar
- Cláudia Lorea
- Cristina Netto
- Antônio Luís Frasson
- Patrícia Prolla
- Daniele Konzen
- Outro: _____

7. Local onde realiza/realizou acompanhamento genético

Marcar apenas uma oval.

- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Consultório médico
- Hospital Mãe de Deus
- Hospital Moinhos de Vento
- Outro

Características clínicas

8. Você já tinha diagnóstico de câncer quando realizou o teste genético? *

Testes preditivos são realizados em pessoas saudáveis com o intuito de definir seu risco para uma determinada doença.

Marcar apenas uma oval.

- Sim. O teste genético foi indicado devido a minha história pessoal de câncer. *Pular para a pergunta 9*
- Não. Realizei teste preditivo. *Pular para a pergunta 12*

Pacientes com diagnóstico prévio de câncer

9. Qual a data do diagnóstico?

Exemplo: 7 de Janeiro de 2019

10. Qual a localização do tumor?

Marcar apenas uma oval.

- Mama
- Ovário
- Melanoma
- Pâncreas
- Outro

11. Quais tratamentos foram realizados?

Marque todas que se aplicam.

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Hormonioterapia (Ex.: Tamoxifeno, Anastrozol, Letrozol)
- Cirurgia

História Familiar

12. Você tem conhecimento de algum outro familiar que apresentou diagnóstico de algum tipo de câncer?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

13. Quantos familiares de primeiro grau (pai, mãe, irmão, irmã, filho, filha) já foram diagnosticados com algum tipo de câncer?

Marcar apenas uma oval.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5 ou mais

14. Qual a idade do familiar de primeiro grau mais novo que recebeu o diagnóstico de câncer?

15. Qual a localização do tumor deste familiar?

Marcar apenas uma oval.

- Mama feminino
- Mama Masculino
- Ovário
- Melanoma
- Pâncreas
- Próstata
- Outro

Informações sobre exame genético

16. Qual a data do resultado/laudo do exame genético?

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

17. Como foi realizado o exame?

Marcar apenas uma oval.

- Convênio
- Particular
- Projeto de Pesquisa

18. Você autoriza que seu médico assistente compartilhe o laudo do exame genético com os pesquisadores deste projeto?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

19. Outros familiares realizaram o exame genético após o seu resultado?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

20. Em caso positivo, quantos familiares realizaram o exame?

Marcar apenas uma oval.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5 ou mais familiares

21. Você engravidou após receber o diagnóstico do exame genético?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
- Não

22. Caso você tenha engravidado, realizou Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD)?

Os testes genéticos pré-implantacionais consistem em uma gama de técnicas utilizadas para avaliar a condição genética do embrião obtido por técnicas de fertilização in vitro. O PGD é a pesquisa da presença de doenças hereditárias específicas no embrião.

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

23. Quanto tempo após receber o diagnóstico molecular você engravidou?

24. Quantos filhos você teve após receber o diagnóstico molecular?

Marcar apenas uma oval.

- 1
 2
 3 ou mais

25. Você apresentou algum diagnóstico de câncer após ter recebido o resultado do exame genético?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Estou realizando investigação atualmente

26. Você recebeu orientações sobre cirurgias redutoras de risco (Adenomaectomia bilateral e Salpingo-ooforectomia bilateral) após o resultado do exame genético?

Salpingo-ooforectomia bilateral consiste na retirada das trompas e dos ovários e a mastectomia redutora de risco bilateral na retirada das mamas.

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não me recordo

27. Você recebeu orientações sobre exames de acompanhamento que deveriam ser realizados após o resultado do exame genético?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não
 Não me recordo

Follow-up

28. Realiza Ressonância Nuclear Magnética das mamas anualmente?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

29. Qual a data da última Ressonância das Mamas?

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

30. Realiza Mamografia anualmente?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

31. Qual a data da última Mamografia?

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

32. Você realiza algum desses exames de rotina?

Marque todas que se aplicam.

- Ecografia mamária
 Ecografia Transvaginal
 Dosagem de CA-125

Outro: _____

33. Você realiza reposição hormonal?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

34. Realizou adenomastectomia bilateral?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

35. Em que data realizou a adenomastectomia bilateral?

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

36. Realizou salpingo-ooforectomia bilateral (retirada de ovários e trompas) ?

Marcar apenas uma oval.

- Sim
 Não

37. Em que data realizou a salpingo-ooforectomia bilateral?

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários

APÊNDICE B – Roteiro Telefonema

Projeto número CAAE: 29806920.7.0000.5327

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Ana Karolina Maia de Andrade, sou pesquisador do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre “PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL”.

Poderia falar com o Sr/ a Sra [nome do paciente/potencial participante]. O objetivo do projeto é avaliar como está sendo realizado o acompanhamento de pacientes que fizeram o teste genético envolvendo os genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*.

Estou ligando para convidar a senhora a participar desta pesquisa, pois verificamos que você realizou acompanhamento no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Se tiver interesse em participar, você terá que responder a 37 perguntas relacionadas a sua história médica, tratamentos realizados, história familiar, diagnóstico molecular e condutas de seguimento adotadas. Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas. Contato para envio do TCLE (e-mail/Whatsapp/mensagem):

Você gostaria de participar: () Sim () Não

Se aceitar, mas preferir responder por telefone em outro momento:

- Pedir que informe qual o melhor momento para realizar a entrevista por telefone.

Retorno em _____

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

APÊNDICE C - Questionário paciente contato telefônico

Participante:	
Dia da ligação:	
Hora da ligação:	
Ligação gravada?	Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>)
Pesquisador que realizou a ligação:	

APÊNDICE D - Modelo de convite por e-mail para participação da pesquisa

Prezado (a)

Este é um convite para preencher o questionário que faz parte da pesquisa “PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL”. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, CAAE nº 29806920.7.0000.5327.

A pesquisa visa caracterizar o perfil sociodemográfico, aspectos clínicos e as intervenções redutoras de risco adotadas por pacientes com variantes em BRCA1 e BRCA2 procedentes da região sul do Brasil. O questionário consiste de 37 perguntas e o tempo estimado para responder a estas questões é de 15 (quinze) minutos. A sua participação na pesquisa se dá através da ferramenta Formulário Google®, sendo que ao responder e enviar o questionário ao final você está concordando em participar desta pesquisa.

Caso você aceite participar você autoriza que o seu médico assistente disponibilize informações sobre o seu diagnóstico e laudos moleculares com os pesquisadores. Ressaltamos que as informações serão acessadas somente pelos pesquisadores e serão utilizadas em publicações científicas de maneira anônima.

Para esclarecimentos adicionais, você poderá entrar em contato com a Pesquisadora Responsável, a Profa. Dra Patrícia Ashton Prolla, pelo telefone 3359-7661 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640.

Agradecemos, antecipadamente, pela sua participação.

APÊNDICE E - TCLE para pacientes contactados por ligação telefônica ou por redes sociais

Nº do projeto GPPG ou CAAE 29806920.7.0000.5327

Título do Projeto: [“PERFIL CLÍNICO E DAS INTERVENÇÕES REDUTORAS DE RISCO ADOTADAS POR PACIENTES COM VARIANTES NOS GENES BRCA1 E BRCA2 PROCEDENTES DA REGIÃO SUL DO BRASIL”.]

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo do projeto é avaliar como está sendo realizado o acompanhamento de pacientes que fizeram o teste genético envolvendo os genes BRCA1 e/ou BRCA2. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite você terá de responder a 37 perguntas relacionadas a sua história médica, tratamentos realizados, história familiar, diagnóstico molecular e condutas de seguimento adotadas com duração prevista de vinte minutos.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, poderá haver algum constrangimento ou desconforto emocional ao responder perguntas pessoais. Não são esperados benefícios diretos pela participação na pesquisa, os resultados esperados poderão ser utilizados para auxiliar outros pacientes nas mesmas condições.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou poderá vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas em relação a esta pesquisa ou a este Termo, antes de decidir participar você poderá entrar em contato com a pesquisadora Responsável, a Profa. Dra Patrícia Ashton Prolla, pelo telefone 3359-7861 ou com a pesquisadora Ana Karolina Maia de Andrade, pelo telefone 99250-4994 e-mail amandrade@hcpa.edu.br ou ainda com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, pelo telefone (51) 33597640 email cep@hcpa.edu.br.

APÊNDICE F – Capítulo Aconselhamento Genético

Capítulo sobre Aconselhamento Genético para o Tratado de Oncologia. 2º edição.

Editor: Dr Prof Paulo Marcelo Gehm Hoff. Editora Atheneu.

Ana Karolina Maia de Andrade, Patrícia Ashton-Prolla

DESTAQUES

- O objetivo central do processo de aconselhamento genético em oncologia é identificar indivíduos com alto risco genético e seus familiares.
- A sistematização de encaminhamentos pode ser uma forma de otimizar o reconhecimento dos pacientes candidatos e ampliar o acesso à avaliação Oncogenética.
- A história familiar é um elemento fundamental na consulta de avaliação do risco genético. Contudo, as atuais diretrizes incluem vários exemplos de diagnósticos para os quais a investigação genética está indicada independentemente da idade ao diagnóstico de câncer e da história familiar (p.ex.: tumores epiteliais de ovário e câncer de pâncreas).
- A definição *a priori* de diagnósticos prováveis, baseada na história pessoal e familiar de câncer é uma atividade importante do aconselhamento genético pré-teste e auxilia posteriormente na interpretação de variantes genéticas que venham a ser identificadas.
- Ao solicitar um teste genético, é importante ponderar tanto as vantagens como as limitações da estratégia de diagnóstico laboratorial escolhida com o paciente e a complexidade da interpretação dos resultados dos exames genéticos solicitados.
- Estratégias de detecção precoce e/ou intervenções de redução de risco de câncer estão descritas para muitas síndromes de predisposição hereditária e as recomendações de manejo nestas famílias são distintas daquelas propostas para a população geral. Identificar uma pessoa com predisposição hereditária ao câncer e seus familiares em risco é uma estratégia importante de prevenção.

INTRODUÇÃO

O aconselhamento genético (AG) pode ser definido com um processo de comunicação em que a equipe de saúde auxilia o paciente e seus familiares a entender e se adaptar as implicações médicas, psicológicas e familiares da contribuição genética para

determinada patologia.¹

Na Oncogenética, o objetivo central do processo de aconselhamento genético é a correta identificação de indivíduos com predisposição hereditária ao câncer e de seus familiares para que medidas redutoras de risco e/ou intervenções terapêuticas específicas para a condição genética do paciente possam ser corretamente aplicadas. Identificar indivíduos com câncer hereditário e seus familiares igualmente predispostos, mas ainda assintomáticos, é uma oportunidade ímpar de prevenção de câncer em um grupo com alto risco para a doença.^{2,3}

Atualmente, podem ser delineadas duas grandes atividades relacionadas à Oncogenética, que definem o escopo da área. A primeira, é a identificação de alterações genéticas somáticas (no tumor) e uso desta informação para definir a melhor abordagem terapêutica, de forma individualizada e baseada na informação genética para um indivíduo específico. A segunda, é a análise de alterações germinativas relacionadas a risco aumentado de câncer em indivíduos e famílias com suspeita de predisposição hereditária ao câncer. Nesta segunda atividade, foco deste capítulo, a avaliação deve ser voltada ao indivíduo e seus familiares e terá repercussões para muito além de um diagnóstico atual e individual de câncer. (Figura 1). Os principais elementos envolvidos no processo de AG, já adaptados para a área de atuação da Oncogenética estão resumidos no Quadro 1.

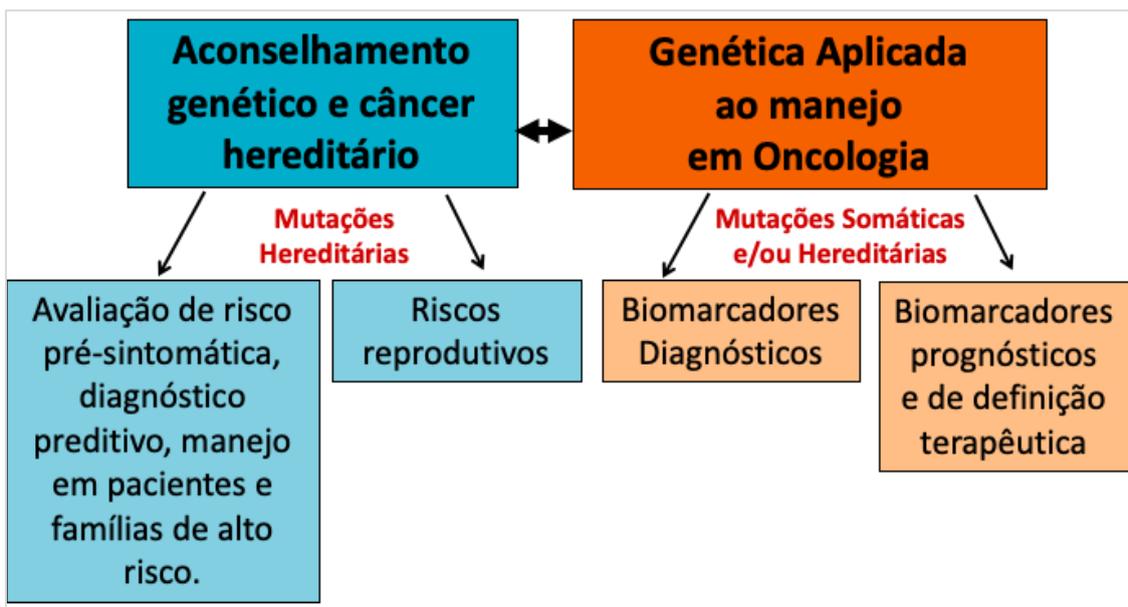


Figura 1 – Escopo da Oncogenética.

Quadro 1 - Elementos do processo de aconselhamento genético em oncogenética

- Confirmação do diagnóstico de risco genético aumentado de câncer por predisposição genética, que inclui diagnóstico diferencial e indicação do teste genético mais apropriado frente ao quadro clínico do paciente;
- Comunicação da informação técnica acerca da(s) alteração(ões) genéticas específicas identificada, seu significado e repercussões;
- Comunicação dos riscos associados a este diagnóstico e suas possíveis repercussões (inclui riscos de câncer, e riscos para familiares, entre outros);
- Informações sobre as intervenções disponíveis para redução de risco de câncer, apropriadas para a condição específica do paciente e/ou seus familiares;
- Apoio na tomada de decisões quanto à melhor estratégia de manejo;
- Apoio no processo de comunicação intrafamiliar de riscos;
- Acompanhamento das famílias diagnosticadas a médio ou longo prazo, pois a história familiar é dinâmica e, ao longo do tempo, novas situações de risco podem ser identificadas na família, muitas vezes necessitando de revisão das informações originalmente transmitidas e ampliação da investigação.

Adaptado de Harper, 2010 e Ashton-Prolla & Weitzel, 2020.

ETAPAS DO PROCESSO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOGENÉTICA

O AG em Oncogenética é um processo de alta complexidade, focado na comunicação entre um profissional da saúde altamente especializado e um leigo quanto ao seu risco de câncer hereditário e todos desdobramentos que decorrem deste diagnóstico. É um processo de múltiplas etapas que pode ser dividido didaticamente em atividades de aconselhamento genético antes (AG pré-teste) e após a realização do teste genético (AG pós-teste).

ACONSELHAMENTO GENÉTICO PRÉ-TESTE

Identificação de indivíduos e famílias em risco para câncer hereditário.

Estima-se que pelo menos 5 a 10% de todos os tumores sólidos e neoplasias hematológicas estejam relacionados à predisposição hereditária e diretamente associados a variantes patogênicas germinativas em genes de moderada ou alta penetrância para o câncer.⁴ Em geral esses indivíduos apresentam diagnósticos de câncer em idade jovem, risco maior de desenvolver múltiplos tumores ao longo da vida e vários membros da família acometidos.⁵ Os principais elementos que sugerem predisposição hereditária em um paciente oncológico e/ou em seus familiares estão resumidos na Tabela 8.2 do

capítulo 8.⁶ O reconhecimento destes elementos e o pronto encaminhamento para avaliação especializada são pontos-chave para assegurar que pacientes de alto risco genético não sejam negligenciados, mas também são importantes para evitar encaminhamentos indiscriminados ou realização desnecessária de testes genéticos em pacientes que não apresentam risco significativamente aumentado, especialmente em cenários com recursos reduzidos.^{7,8} Mais recentemente, com o advento de painéis multigênicos para o diagnóstico de câncer hereditário e maior acessibilidade a este tipo de investigação, verificou-se que uma parcela importante de pacientes com câncer e sem história familiar tem um tumor causado por alteração genética germinativa. As atuais diretrizes incluem vários exemplos de diagnósticos para os quais a investigação genética está indicada independentemente da idade ao diagnóstico de câncer e da história familiar (p.ex.: tumores epiteliais de ovário e câncer de pâncreas)⁹. A sistematização de encaminhamentos como, por exemplo, nos modelos de *mainstreaming* pode ser implementada em centros oncológicos no sentido de otimizar o reconhecimento dos pacientes candidatos e ampliar o acesso à avaliação oncogenética.¹⁰

Consulta de avaliação do risco genético de câncer

Na avaliação inicial de uma pessoa com suspeita de câncer hereditário, deve-se coletar o maior número de informações relevantes da história médica e cirúrgica progressiva do indivíduo em uma anamnese detalhada. Além de diagnósticos de câncer, presença de lesões benignas tais como pólipos, cistos ou nódulos é relevante.

A história familiar é um elemento essencial da consulta e deve ser registrada em heredograma com pelo menos três gerações, buscando informações sobre origem étnica e histórico de câncer das famílias materna e paterna (com os tipos de câncer e idades ao diagnóstico), relatos de consanguinidade e sempre que possível, confirmação dos diagnósticos de câncer por laudos médicos ou atestados de óbito.⁶

Por fim, deve ser realizado sempre que necessário exame físico detalhado pois algumas síndromes de predisposição hereditária ao câncer cursam com achados característicos que são facilmente identificáveis no exame físico.^{11,12} Exemplos de características fenotípicas altamente sugestivas de predisposição hereditária ao câncer e identificáveis no exame físico estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Exemplos de características fenotípicas altamente sugestivas de predisposição hereditária e que devem alertar o médico para necessidade de avaliação oncogênica.

Neoplasia no probando	Característica fenotípica identificada no exame físico	Síndrome de predisposição hereditária provável	Gene(s) relacionado(s)	Referência
Cólon, com pólipos ou mama	Manchas hipercrômicas em lábios, polpas digitais e mucosas	Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	Beggs et al., 2010
Endométrio, Mama e/ou Tireóide	Macrocefalia e lesões cutâneas características	Cowden	<i>PTEN</i>	Eng, 2000
Mama, Glioma ou GIST	Manchas café-com-leite, efélides axilares, neurofibromas cutâneos	Neurofibromatose tipo 1	<i>NF1</i>	Ferner et al. 2011, Ferner & Gutmann, 2013.
Astrocitoma, Rbdomioma intracardíaco, angiomiolipoma ou carcinoma de células renais	Manchas hipocrômicas, nevo de tecido conjuntivo	Esclerose tuberosa	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	Northrup et al., 2013
Medular de Tireóide, feocromocitoma	Hábito marfanóide, neuromas em mucosa dos lábios e na língua	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B	<i>RET</i>	Kloos et al., 2009

Um aspecto interessante da relação genótipo-fenótipo no câncer hereditário é que frequentemente a presença de uma variante patogênica em um alelo do gene (alteração monoalélica) se relaciona com fenótipo bastante distinto do que se observa em pacientes com alterações bi-alélicas no mesmo gene.¹³ O exemplo mais clássico deste tipo de diferença na expressão fenotípica é a presença de variante germinativa patogênica no gene *ATM*. As variantes patogênicas presentes em heterozigose (alteração monoalélica) podem estar associadas com aumento do risco para câncer de mama. Quando presentes em ambos alelos, causam a síndrome Ataxia Telangiectasia.

Diagnóstico diferencial e estabelecimento *a priori* de hipóteses diagnósticas

Frente a uma apresentação fenotípica tanto no probando como em sua família e

com o registro do heredograma é realizado o diagnóstico diferencial para definição *a priori* de diagnósticos prováveis.⁶ Este exercício é importante para auxiliar posteriormente na interpretação de variantes genéticas que venham a ser identificadas, considerando dois conceitos importantes: (a) a maioria das pessoas que são encaminhadas para avaliação genética não terão uma variante germinativa patogênica identificável e (b) com o amplo uso de painéis multigênicos poderão ser identificadas variantes patogênicas não relacionadas diretamente ao fenótipo apresentado pelo probando, devendo estas serem consideradas até prova em contrário, achados ocasionais. A não identificação de variantes, mesmo em famílias com fenótipo muito característico de câncer hereditário, pode dever-se a limitações no nosso conhecimento (genes de predisposição ao câncer ainda não identificados) ou estratégias disponíveis de diagnóstico (teste genéticos que não avaliam regiões regulatórias ou intrônicas dos genes canônicos) e é comumente chamada de “*missing heredity*”.^{14,15} Pessoas nessa situação, de fenótipo muito sugestivo mas ausência de alteração molecular causal identificável, devem ser acompanhadas e manejadas de acordo com os seus riscos empíricos de câncer, considerando a sua história pessoal e familiar de câncer. A identificação de variantes patogênicas não relacionadas ao fenótipo observado é uma situação que pode gerar ansiedade tanto para o probando quanto para a equipe de saúde, como em todos diagnósticos incidentais, uma vez que podem não haver definições claras de manejo quando o genótipo não tem clara relação com o fenótipo.¹⁶ Por fim, a definição *a priori* de hipóteses diagnósticas é importante também ao ponderar a conduta em caso de identificação de variantes de significado incerto.

Modelos de risco e probabilidade em Oncogenética

Diversos modelos matemáticos de avaliação de risco em Oncogenética estão disponíveis e podem ser ferramentas úteis no diagnóstico diferencial, para motivação dos pacientes em realizar a investigação genética e posteriormente, na definição de condutas baseadas em risco. Muitos pacientes tendem a superestimar o seu risco de desenvolver câncer ao longo da vida, podendo as estimativas teóricas auxiliar no entendimento de riscos mais próximos à realidade de cada paciente. É importante reconhecer que os modelos de avaliação de risco têm limitações e, em certos casos, especialmente quando há estrutura familiar limitada, eles podem significativamente sobre- ou sub- estimar o risco.^{17,18} Exemplos de diferentes modelos e estratégias de estimativa de risco e suas

aplicações em Oncogenética estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Modelos de estimativa de riscos e probabilidade comumente utilizados em oncogenética.

Modelo	O que fornece	Exemplo	Referência
Estimativa do risco cumulativo vital de câncer em portador de VPG.	Estimativa de desenvolver câncer de acordo com o genótipo.	Riscos (em %) de desenvolver câncer de mama e ovário ao longo da vida para uma portadora de VPG em <i>BRCA1</i> . Aspectos populacionais e do tipo e localização da VPG podem influenciar no risco.	Kuchenbaecker et al., 2017
Estimativa do risco cumulativo vital de câncer em paciente de risco sem VPG identificável (Risco empírico)	Estimativa de desenvolver câncer de acordo com a história pessoal e/ou familiar	Risco cumulativo vital de câncer de ovário para uma paciente assintomática com duas familiares de 1o grau com câncer de ovário, ambas sem VPG identificáveis.	Ford D, Easton DF, Stratton M, et al., 1998.
Estimativa do risco de desenvolver um determinado tipo de câncer levando em conta múltiplos fatores de risco ambientais e familiares,	Estimativa para pacientes assintomáticos de desenvolver certo tipo de câncer considerando os fatores de risco antes de realizar o teste genético.	Risco cumulativo vital estimado de câncer de mama pelo modelo Tyrer-Cuzick. Estas estimativas podem determinar estratégias diferenciadas de rastreamento de câncer, por exemplo.	Brentnall & Cuzick, 2020.
Estimativa da probabilidade de ser portador(a) de VPG	Estimativa de que uma pessoa (ou família) seja portadora de VPG em gene de predisposição ao câncer.	- Modelo Penn II para estimar a probabilidade de ser portador(a) de VPG em <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> .	Berry et al., 2002.
		- Modelo PREMM1,2,6 para estimar a probabilidade de ser portador(a) de VPG em <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> ou <i>PMS2</i> .	Kastrinos et al., 2011.
Escores de risco poligênicos	Estimativa de risco de certos tumores com análise de variantes genéticas polimórficas e outros fatores de risco. Fortemente dependente de características populacionais específicas.	Avaliação do risco de câncer para guiar de forma mais individualizada estratégias de rastreamento de câncer de mama. Obs.: escores de risco poligênico para câncer ainda não estão validados para a população Brasileira.	Yanes et al., 2020.

VPG = variante patogênica germinativa

Solicitação de testes genéticos

A análise criteriosa dos dados clínicos, história familiar, achados no exame físico e cálculos de risco permite a formulação de uma hipótese diagnóstica para o caso. No modelo tradicional, os testes genéticos são realizados quando se identificam, nesta avaliação inicial critérios para realizar o teste genético que refletem uma considerável probabilidade de predisposição hereditária ao câncer.⁶ Recentemente esse modelo tradicional, de realizar o teste genético baseado em critérios clínicos e considerando as hipóteses estabelecidas *a priori* de câncer hereditário e/ou probabilidade *a priori* de se identificar uma variante germinativa patogênica de predisposição ao câncer têm sido questionados.¹⁹ Embora essa abordagem tenha sido usada há muitos anos e é ainda hoje a abordagem preconizada pela maioria das sociedades profissionais, em especial para países que têm cenários de recursos reduzidos, é fato que uma parcela de portadores(as) de variantes patogênicas germinativas (VPG) em genes de predisposição hereditária ao câncer não seria identificada com estes critérios.²⁰ O ponto crítico seria quantificar essa parcela de casos não identificados em diferentes populações, e avaliar, em diferentes sociedades, a disponibilidade de recursos para, por exemplo, testar todos indivíduos com câncer ou até mesmo todos os indivíduos da população.²¹ Outro ponto importante para reflexão é que a ampla testagem genética, fora de um contexto de justificativa fenotípica para tal investigação deverá identificar de forma “incidental” um número considerável de portadores de VPG, onde, fora do contexto de um claro fenótipo de risco, poderá ser mais difícil definir o manejo unicamente baseado no resultado molecular.²² A redução de custo de testes genéticos em geral, ampliação da abrangência dos testes e painéis multigênicos com genes de diferentes penetrâncias e sobre os quais temos níveis distintos de conhecimento e o uso indiscriminado destes, por profissionais sem treinamento específico ou até mesmo em testes direto ao consumidor.²³

Fluxogramas que otimizem a investigação diagnóstica são uma grande ferramenta para o plano de investigação. Considerando que há sobreposição fenotípica importante na Oncogenética (ou seja, VPG em diferentes genes podem causar câncer de mama hereditário, por exemplo), a metodologia preferida para um caso suspeito de câncer hereditário é a análise com painel de múltiplos genes, preferentemente aqueles relacionados ao fenótipo apresentado pelo probando e família.²⁴⁻²⁶ Premissas importantes na investigação incluem:

- A metodologia de sequenciamento de nova geração deve permitir a

identificação de rearranjos gênicos especialmente quando são interrogados genes em que esse tipo de variante é frequente;

- O probando deve idealmente ser afetado por câncer e quando há múltiplos afetados por câncer na família disponíveis para teste, deve ser dada preferência para o indivíduo com diagnóstico em idade mais jovem;
- Fenocópias são comuns para certos tipos de câncer, portanto em uma família com múltiplos afetados por câncer pode ser necessário testar mais de um familiar;
- Deve ser considerada a história de câncer da família materna e paterna na investigação;
- Em casos de história familiar limitada ou inexistente (p.ex.: probando adotado) pode ser necessária uma investigação mais ampla pela impossibilidade de correta avaliação do fenótipo *a priori*.

Em situações específicas pode ser mais efetivo realizar testes dirigidos para um ou poucos genes, sem utilizar a estratégia do painel multigênico. Exemplos incluem análise de gene específico de uma síndrome em probando com diagnóstico clínico já firmado (p.ex.: análise molecular em pacientes com diagnóstico clínico de Neurofibromatose 1 ou síndrome de Peutz-Jeghers). Uma outra situação específica de determinadas populações a ser considerada é o daquelas que tem VPG fundadoras, como por exemplo as variantes fundadoras de *BRCA1* e *BRCA2* nos judeus Ashkenazi. Nestes casos pode ser mais efetivo iniciar testando as variantes comuns naquela população, mas em caso de resultado negativo nesta avaliação inicial deve-se sempre ampliar a investigação para incluir todos os genes candidatos e uma avaliação completa destes.²⁷

Ao solicitar um teste genético, é importante ponderar tanto as vantagens como as limitações da estratégia de diagnóstico laboratorial escolhida com o paciente e a complexidade da interpretação dos resultados dos exames genéticos solicitados. Além disso, os testes realizados a nível de assistência deveriam ser oferecidos apenas quando seus resultados puderem ser adequadamente interpretados e influenciar o manejo médico do paciente. Para investigações com painéis muito amplos, que incluem genes não relacionados com o fenótipo do paciente ou para os quais não há ainda recomendações de manejo ou claras informações sobre os riscos associados é importante informar o paciente do caráter investigacional desta abordagem. Da mesma forma, alguns genes apresentam

aumento no número de alterações somáticas com a idade, como é o caso do gene *TP53*. Teste com painel multigênico incluindo *TP53* em amostra de sangue de paciente sem critério fenotípico para síndrome de Li-Fraumeni pode resultar em identificação de uma variante patogênica somática de *TP53* erroneamente interpretada como germinativa.²⁸ Por fim, é fundamental antecipar para o paciente a possibilidade de identificação de variantes genéticas de significado incerto (VUS), que são comuns quando da realização de análise com painéis contendo múltiplos genes. A frequência de VUS é diretamente proporcional ao tamanho dos painéis utilizados.²⁹ Análises genômicas amplas, como por exemplo, análise de exoma geralmente não são utilizadas como primeira abordagem de investigação em Oncogenética pelo custo superior, maior complexidade de interpretação, e pequeno percentual de informações adicionais que podem ser agregadas ao diagnóstico, em comparação com painéis multigênicos. Esta abordagem se justifica apenas em poucos casos, específicos, a critério da equipe do paciente.³⁰ Por outro lado, uma questão interessante que se tornou importante com o advento de novas metodologias de teste genético e maior acessibilidade a painéis multigênicos é a discussão da necessidade de recontactar pacientes que tenham realizado testes genéticos no passado. Essa iniciativa pode ser particularmente importante em casos que apresentavam VUS, para verificar se ao longo do tempo houve definição do significado destas variantes, bem como para reavaliar com painéis multigênicos famílias com critérios francos e que tiveram investigações sem definição da causa molecular com testes incluindo apenas um ou poucos genes.^{31,32}

Por fim, em famílias com VPG já identificada pode ser suficiente realizar apenas a análise da variante que segrega na família. A decisão por esta abordagem (vs. teste com painel de genes) deve ser tomada com cuidado novamente avaliando a história pessoal e familiar do indivíduo a ser testado, uma vez que não são incomuns as ocorrências de mais de uma VPG no mesmo ou em diferentes genes em uma mesma família. A Tabela 3 resume os tipos de testes genéticos disponíveis para investigação em Oncogenética.

Vale salientar que a realização de aconselhamento genético pré-teste efetivo com profissional devidamente capacitado facilita a tomada de decisão informada; evita realização de testes genéticos dispendiosos e desnecessários; diminui a chance de interpretação errônea de resultados; minimizando ainda manejo médico inadequado e desfechos psicossociais adversos.⁶ Aspectos relevantes do aconselhamento genético pré- e pós-teste estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 3 – Estratégias de teste genéticos que podem ser utilizadas em Oncogenética.

Tipo de teste	Quando usar	Vantagens	Limitações/Desvantagens
Pesquisa de VPG única	VPG previamente identificada na família.	- Menor custo; - Maior acurácia.	- Pode-se perder a oportunidade de identificar uma VPG em outro gene (Incomum); - Teste idealmente deve ser realizado no mesmo laboratório que identificou o caso índice ou uma amostra de um controle positivo deveria ser enviada com a amostra-teste para servir de controle.
Gene único ou poucos genes	Fenótipo bem definido de uma síndrome causada por um ou poucos genes.	- Investigação mais direcionada e específica; - Percentual menor de VUS.	- Pode não identificar certos tipos de variantes (ex.: variantes intrônicas); - Necessidade de realização de testes complementares caso teste inicial seja negativo ou inconclusivo.
Painel multigênico	- Sobreposição fenotípica. - Pacientes com suspeita de condições que estão associadas a VPG em múltiplos genes.	- Rendimento diagnóstico maior; - Custo-efetividade.	- Pode não identificar certos tipos de variantes (ex.: variantes intrônicas) - Achados incidentais são mais comuns; - Maior probabilidade de identificação de VUS; - Identificação de genes de risco moderado ou genes "novos" em que ainda não existe um consenso para manejo e seguimento.

Adaptado de Trevor Tejada-Berge's, 2016. VPG = variante patogênica germinativa; VUS= variante de significado incerto.

Tabela 4. Aspectos do aconselhamento genético pré- e pós-teste e elementos básicos do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para realização de teste genético de predisposição hereditária ao câncer.

Aspectos do aconselhamento genético pré-teste e elementos básicos do TCLE	Aspectos do aconselhamento genético pós-teste
<ul style="list-style-type: none"> • Definição do diagnóstico e propósito do teste • Estimativa do risco de câncer • Probabilidade de o indivíduo ter uma mutação • Acurácia do teste (sensibilidade e especificidade) • Possíveis resultados do teste genético: implicações de resultado positivo, negativo e inconclusivo • Transmissibilidade da mutação • Risco psicológico da investigação • Risco de discriminação pela investigação • Opções de prevenção do câncer • Confidencialidade da investigação • Importância de dividir os resultados do teste genético com demais familiares em risco • Opção para estimativa de risco e proposição de manejo do risco sem realização do teste genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação do significado do resultado do teste frente à história familiar • Discussão de estratégias disponíveis de prevenção • Discussão de intervenções disponíveis de redução do risco; • Importância de dividir os resultados do teste genético com demais familiares em risco • Suporte individual e familiar • Aconselhamento quanto ao risco de recorrência • Acompanhamento a longo prazo • Acompanhamento de familiares em risco e demais familiares que venham a ser diagnosticados preditivamente

ACONSELHAMENTO GENÉTICO PÓS-TESTE

A entrega do resultado de um teste genético de predisposição ao câncer é um momento muito esperado pelo paciente e muitas vezes também pelos seus familiares. É importante conceder ao paciente um momento individual para recebimento do resultado, sem a presença de outras pessoas para que se sinta absolutamente à vontade para discutir suas dúvidas e manifestar suas emoções, sejam quais forem, em privacidade. Neste momento, é crucial explicar o significado do resultado do teste genético e já abordar as condutas de manejo possíveis frente ao resultado. A interpretação do resultado (Figura 2), entendimento dos aspectos técnicos do laudo e capacidade de avaliação crítica da qualidade e confiabilidade deste são atividades inerentes do profissional que realiza AG. Vários estudos mostram que a continuidade do cuidado, desde a primeira consulta de AG até a entrega do resultado do teste e definição de condutas traz maior efetividade ao processo, provavelmente porque as múltiplas etapas permitem um vínculo razoável entre o paciente e o profissional de saúde.^{6,7} Embora em vários países essa abordagem seja feita em equipe multidisciplinar, é importante a equipe e seus múltiplos profissionais estarem

alinhados na conduta e um profissional médico especializado participar ativamente das etapas de diagnóstico e estabelecimento das opções de manejo que serão discutidas com o paciente. Em todos os casos, é recomendado que ao final da investigação seja elaborado um laudo técnico a ser entregue ao paciente e ao seu médico assistente quando for o caso, resumindo a avaliação e as recomendações.

O AG pós-teste tem como principal objetivo informar os resultados do teste genético e discutir a implicação deste resultado para o paciente e sua família além de apresentar opções de manejo e acompanhamento para o paciente. Neste momento é de fundamental importância garantir que a melhor comunicação seja feita. Detalhes dos diferentes aspectos desta etapa são discutidos a seguir em maior detalhe.

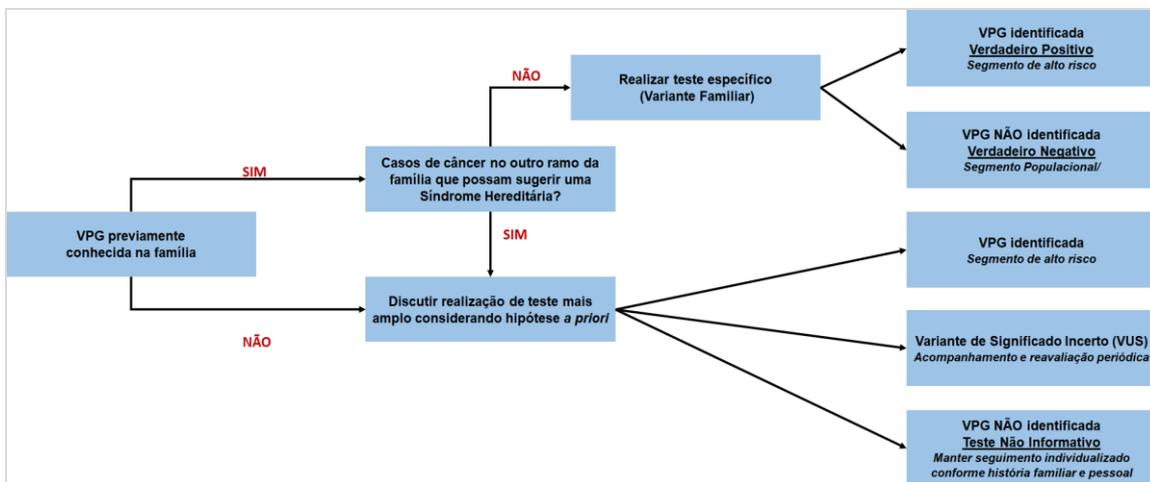


Figura 2 - Interpretação dos resultados de testes genéticos. (Adaptado de Trevor Tejada-Berge's, 2016)

Aconselhamento genético nos pacientes com Variantes de Significado Incerto (VUS)

Com o advento do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e a utilização mais frequente na prática clínica de painéis de múltiplos genes, o número de Variantes de Significado Incerto (VUS) tem sido cada vez maior. Atualmente, a maioria laboratórios que oferecem painel multigênicos citam uma taxa de detecção de VUS de cerca de 30% para painéis de 10-30 genes. A identificação de uma VUS geralmente não altera o manejo e seguimento do paciente. O teste de VUS em outros membros da família só é justificável quando essa investigação puder auxiliar na interpretação da variante (em geral é necessário um número grande de familiares com e sem câncer para definir segregação, e geralmente é muito improvável que se consiga, com estudo de apenas uma família, definir patogenicidade de uma VUS por análise de segregação). Para todos pacientes com VUS deve-se recomendar reavaliações periódicas e reclassificação da variante a cada

consulta.^{33,34}

Aconselhamento quanto ao risco de recorrência

Após identificação de uma variante patogênica em um dos genes de predisposição ao câncer é possível estimar o risco de recorrência para outros familiares ou o risco mendeliano estimado. A maior parte das síndromes de predisposição ao câncer são de herança autossômica dominante com penetrância parcial (p.ex.: HBOC, Síndrome de Lynch, Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden, Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário, Síndrome de Peutz-Jeghers, dentre outras). Nestes casos um indivíduo heterozigoto tem risco teórico de 50% de transmitir a condição aos seus descendentes, independente do sexo do portador e do sexo dos descendentes.

Um dos poucos exemplos de uma doença de predisposição ao câncer com herança autossômica recessiva, é a Síndrome da Polipose associada ao gene *MUTYH*. Nestes casos, a doença irá se manifestar plenamente apenas quando os dois alelos do gene apresentarem variantes patogênicas (variantes bialélicas, em homozigose ou heterozigose composta). Assim, um casal que tenha um filho afetado terá 25% de probabilidade de ter um outro filho afetado pela mesma condição. Os portadores somente terão risco de um filho/filha afetado(a) se o cônjuge for portador.

Avaliação de familiares em risco genético

Ao fazer o diagnóstico de predisposição hereditária ao câncer, é muito importante discutir com o paciente as repercussões que este diagnóstico tem sobre o risco para demais familiares. A comunicação destas informações na família pode ser um processo difícil, mas que precisa ser abordado. A equipe multidisciplinar envolvida no cuidado do paciente pode fornecer orientações e assistência neste processo, durante o aconselhamento genético pós-teste.³⁵

Com intuito de garantir que as informações mais relevantes sejam repassadas para os familiares em risco, uma estratégia que pode ser utilizada é a entrega de uma “carta para a família” contendo uma breve explicação da patologia e os riscos de recorrência para os familiares do probando. Esta carta deve conter, além de informações gerais sobre o diagnóstico, as opções de testes genéticos para avaliação de pré-sintomático e informações específicas sobre o tipo de mutação detectada e o laboratório onde o diagnóstico foi estabelecido.³⁶ Por vezes, o próprio paciente solicita auxílio na

comunicação com os familiares que além da informação por escrito, pode incluir um encontro "de família" para discussão em grupo do significado do risco identificado, repercussões para demais familiares e como este risco pode ser avaliado e manejado. Uma questão técnica importante a ser sempre considerada é que a análise genética de familiares não afetados por câncer após diagnóstico de uma variante patogênica de predisposição ao câncer em um probando (comumente chamada de *cascade testing*) é essencial para garantir a custo efetividade a avaliação genética como um todo. Vários estudos sugerem que a análise de pelo menos dois a três familiares em risco a partir de um probando com teste genético positivo é necessária para que a avaliação genética possa ser considerada custo-efetiva.^{37,38}

Estratégias de detecção precoce e/ou intervenções de redução de risco de câncer

Um conceito importante que deve estar presente em todo aconselhamento pós-teste é o de que um resultado de teste genético negativo não exclui definitivamente predisposição hereditária ao câncer, em especial quando há uma história familiar e pessoal de câncer muito fortemente sugestiva. Nestes casos, o paciente deve ser encaminhado para acompanhamento diferenciado e guiado pelos riscos empíricos de câncer de acordo com a história familiar. Estratégias de detecção precoce e/ou intervenções de redução de risco de câncer podem ser discutidas mesmo em pacientes com resultados de teste genético negativos, desde que tenham risco estimado que justifique tais intervenções.

Para pessoas com variantes patogênicas em genes de predisposição ao câncer, as recomendações de manejo são distintas daquelas propostas para a população geral.^{4,35,36} Várias diretrizes de manejo de portadores(as) de variantes patogênicas estão disponíveis, incluindo as diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁹. Esta é uma referência importante e muito completa, de acesso gratuito. Em geral, as intervenções propostas incluem rastreamento mais intensivo de câncer, que também geralmente se inicia em idade mais precoce do que o preconizado para a população geral, cirurgias redutoras de risco em situações específicas e em geral quando o risco de câncer é muito elevado ($RR > 8$) e eventualmente quimioprevenção.

CONCLUSÃO

Em Oncogenética, o objetivo central do processo de aconselhamento genético é a correta identificação de indivíduos com predisposição hereditária ao câncer e de seus

familiares, permitindo que estes sejam adequadamente informados sobre o seu risco e que medidas redutoras de risco e/ou intervenções terapêuticas específicas para a condição genética do paciente possam ser corretamente aplicadas. Identificar indivíduos com predisposição hereditária ao câncer sejam estes já diagnosticados com um ou mais tumores, ou ainda assintomáticos, é uma oportunidade ímpar de prevenção de câncer em um grupo com alto risco para a doença.

REFERÊNCIAS

1. WIGGINS J, MIDDLETON A, editors. Getting the message across: communication with diverse populations in clinical genetics. New York: Oxford University Press; 2013.
2. ASHTON-PROLLA P; WEITZEL JN. Managing people with high and moderate genetic risk: genomic tools to promote effective cancer risk reduction. In: Wild CP, Weiderpass E SB, editor. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lion: International Agency For Research On Cancer; 2020. p. 530–9.
3. Rodriguez JL, Thomas CC, Massetti GM, Duquette D, Avner L, Iskander J, et al. CDC grand rounds: Family history and genomics as tools for cancer prevention and control. Vol. 65, Morbidity and Mortality Weekly Report. Department of Health and Human Services; 2016. p. 1291–4.
4. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. Vol. 23, Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol; 2005. p. 276–92.
5. Euhus DM, Robinson L. Genetic Predisposition Syndromes and Their Management. Surg Clin North Am. 2013 Apr;93(2):341–62.
6. Weitzel JN, Blazer KR, MacDonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment. CA Cancer J Clin. 2011;61(5):n/a-n/a.
7. Harper PS. Practical Genetic Counselling. 7th ed. London: Hodder Arnold, 2010.
8. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. Vol. 17, Genetics in Medicine. Nature Publishing Group; 2015. p. 70–87.
9. National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
10. Kentwell M, Dow E, Antill Y, Wrede CD, McNally O, Higgs E, et al. Mainstreaming cancer genetics: A model integrating germline BRCA testing into routine ovarian cancer clinics. Gynecol Oncol. 2017 Apr 1;145(1):130–6.
11. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. Vol. 11, Cancers. MDPI AG; 2019.
12. Evans DGR, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: Results of a population based study. J Med Genet. 1993;30(6):460–4.
13. Rahman N, Scott RH. Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: New lessons from old players. Hum Mol Genet. 2007;16(R1):60–6.
14. dos Santos ES, Caputo SM, Castera L, Gendrot M, Briaux A, Breault M, et al. Assessment of the functional impact of germline BRCA1/2 variants located in non-coding regions in families with breast and/or ovarian cancer predisposition. Breast Cancer Res Treat. 2018 Apr 1;168(2):311–25.
15. Montalban G, Bonache S, Moles-Fernández A, Gisbert-Beamud A, Tenés A, Bach V, et al. Screening of BRCA1/2 deep intronic regions by targeted gene sequencing identifies the first germline BRCA1 variant causing pseudoexon activation in a patient with breast/ovarian cancer. J Med Genet. 2019 Feb 1;56(2):63–74.
16. Pendrick DM, Oberg JA, Hsiao SJ, Chung WK, Koval C, Sireci A, et al. Identification of a secondary RET mutation in a pediatric patient with relapsed

- acute myeloid leukemia leads to the diagnosis and treatment of asymptomatic metastatic medullary thyroid cancer in a parent: A case for sequencing the germline. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019 Apr 1;5(2):a003889.
17. Prucka SK, Mcilvried DE, Korf BR. Cancer Risk Assessment and the Genetic Counseling Process: Using Hereditary Breast and Ovarian Cancer as an Example. *Princ Pr.* 2008;17:173–89.
 18. Tejada-Bergés T. Breast Cancer: Genetics and Risk Assessment. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Dec 1;59(4):673–87.
 19. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: Are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol.* 2019;37(6):453–60.
 20. O’Leary E, Iacoboni D, Holle J, Michalski ST, Esplin ED, Yang S, et al. Expanded Gene Panel Use for Women With Breast Cancer: Identification and Intervention Beyond Breast Cancer Risk. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct 1;24(10):3060–6.
 21. Robson M, Domchek S. Broad application of multigene panel testing for breast cancer susceptibility-Pandora’s box is opening wider. Vol. 5, *JAMA Oncology.* American Medical Association; 2019. p. 1687–8.
 22. Copur MS. Universal Genetic Testing for All Breast Cancer Patients. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(8).
 23. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol.* 2020 Mar;6(6):439–52.
 24. Slavin TP, Niell-Swiller M, Solomon I, Nehoray B, Rybak C, Blazer KR, et al. Clinical application of multigene panels: Challenges of next-generation counseling and cancer risk management. *Front Oncol.* 2015;5(SEP).
 25. Kapoor NS, Curcio LD, Blakemore CA, Bremner AK, McFarland RE, West JG, et al. Multigene Panel Testing Detects Equal Rates of Pathogenic BRCA1/2 Mutations and has a Higher Diagnostic Yield Compared to Limited BRCA1/2 Analysis Alone in Patients at Risk for Hereditary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct 29;22(10):3282–8.
 26. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. Vol. 160, *Breast Cancer Research and Treatment.* Springer New York LLC; 2016. p. 393–410.
 27. Foulkes WD, Knoppers BM, Turnbull C. Population genetic testing for cancer susceptibility: Founder mutations to genomes. Vol. 13, *Nature Reviews Clinical Oncology.* Nature Publishing Group; 2016. p. 41–54.
 28. Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, McFarland R, Dalton E, Thompson J, et al. Differences in TP53 mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):863–70.
 29. Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA, et al. A systematic comparison of traditional and multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients. *J Mol Diagnostics.* 2015;17(5):533–44.
 30. Feliubadaló L, Tonda R, Gausachs M, Trotta JR, Castellanos E, López-Doriga A, et al. Benchmarking of whole exome sequencing and Ad Hoc designed panels for genetic testing of hereditary cancer. *Sci Rep.* 2017 Jan 4;7(1):1–11.

31. Carrieri D, Howard HC, Benjamin C, Clarke AJ, Dheensa S, Doheny S, et al. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2019 Feb 1;27(2):169–82.
32. Bradbury AR, Egleston BL, Patrick-Miller LJ, Rustgi N, Brandt A, Brower J, et al. Longitudinal outcomes with cancer multigene panel testing in previously tested BRCA1/2 negative patients. *Clin Genet*. 2020 Apr 11;97(4):601–9.
33. Macklin S, Durand N, Atwal P, Hines S. Observed frequency and challenges of variant reclassification in a hereditary cancer clinic. *Genet Med*. 2018 Mar 1;20(3):346–50.
34. Macklin SK, Jackson JL, Atwal PS, Hines SL. Physician interpretation of variants of uncertain significance. *Fam Cancer*. 2019 Jan 15;18(1):121–6.
35. Menko FH, Aalfs CM, Henneman L, Stol Y, Wijdenes M, Otten E, et al. Informing family members of individuals with Lynch syndrome: A guideline for clinical geneticists. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):319–24.
36. Oosterwijk JC, De Vries J, Mourits MJ, De Bock GH. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. Vol. 78, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 252–7.
37. George R, Kovak K, Cox SL. Aligning Policy to Promote Cascade Genetic Screening for Prevention and Early Diagnosis of Heritable Diseases. *J Genet Couns*. 2015 Jun 18;24(3):388–99.
38. Tuffaha HW, Mitchell A, Ward RL, Connelly L, Butler JRG, Norris S, et al. Cost-effectiveness analysis of germ-line BRCA testing in women with breast cancer and cascade testing in family members of mutation carriers. *Genet Med*. 2018 Sep 1;20(9):985–94.
39. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. Vol. 59, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2010. p. 975–86.
40. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: Revised diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2000;37(11):828–30.
41. Ferner RE, Huson SM, Evans DGR. Neurofibromatosis in Clinical Practice. *Neurofibromatosis in Clinical Practice*. Springer London; 2011.
42. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 939–55.
43. Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 1 de outubro de 2013;49(4):255–65.
44. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Vol. 19, *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. *Thyroid*; 2009. p. 565–612.
45. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - J Am Med Assoc*. 20 de junho de 2017;317(23):2402–16.
46. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast

- cancer families. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676–89.
47. Brentnall AR, Cuzick J. Risk Models for Breast Cancer and Their Validation. *Stat Sci [Internet].* 2020;35(1):14–30.
 48. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol.* 1 de junho de 2002;20(11):2701–12.
 49. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM1,2,6 model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology.* 1 de janeiro de 2011;140(1):73-81.e5.
 50. Yanes T, Young MA, Meiser B, James PA. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: A critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res.* 17 de fevereiro de 2020;22(1).

APÊNDICE G – STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Pag 1 Pag 7-8
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Pag 14-22
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Pag 26
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Pag 33 Pag 33
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	Pag 33
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Pag 33
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Pag 33
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Pag 33
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Pag 34
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	

Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Pag 41
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Pag 43
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Pag 43
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Pag 44
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.