

- Presidente: Guilherme Novita
- Vice-Presidente: Eduardo Carvalho Pessoa
- 1º Secretária: Adriana Akemi Yoshimura
- 2º Secretário: Joaquim Teodoro de Araújo Neto
 - 1º Tesoureiro: André Mattar
 - 2º Tesoureiro Adjunto: Fábio Bagnoli
 - Diretor Científico: Marcelo Madeira
- Editores: Marcelo Madeira e Mila Miranda

MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

APOIO INSTITUCIONAL

Libbs

Preservação da fertilidade com
congelamento de embriões/óvulos deve
ser indicada em pacientes jovens?
Felipe Andreotta Cavagna

Página 6

Diretrizes na indicação de teste
genético em mulheres jovens
Maria Isabel Achatz

Página 15

O tratamento adjuvante deve ser
diferente na mulher jovem?
Laura Testa

Página 27

MEMBROS DA DIRETORIA (2020-2022)

Presidente:

Guilherme Novita Garcia

Vice-Presidente:

Eduardo Pessoa

Membros:

Adriana Akemi Yoshimura- 1ª Secretária.

Joaquim Teodoro de Araújo Neto -2º Secretário.

André Mattar -1º Tesoureiro.

Fábio Bagnoli- 2º Tesoureiro.

Marcelo Madeira- Diretor Científico.

MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO

Adriana Akemi Yoshimura

Ailton Joioso

Alfredo Barros

André Mattar

Carlos Alberto Ruiz

Carlos Elias Fristachi

Celso Taniguchi

Cesar Cabello dos Santos

Daniel Tiezzi

Edson Mantovani Barbosa

Eduardo Carvalho Pessoa

Evandro Fallaci

Fabiana Makdissi

Fábio Bagnoli

Fabício Brenelli

Felipe Andrade

Fernando Schuh

Gil Facina

Grasiela Benini

Guilherme Novita

Gustavo de Souza

Idam de Oliveira Jr.

Ivo Carelli

João Auler Paloschi

João Bosco Borges

Joaquim Teodoro

José Francisco Rinaldi

José Luiz Esteves

José Ricardo Paciência

José Roberto Filassi

Julio Cesar Narciso Gomes

Jurandyr Moreira Andrade

Juvenal Mottola Jr.

Luiz Antonio Brondi

Luiz Henrique Gebrim

Marcelo Antonini

Odair Ferraro

Paulo Pirozzi

Renato Torresan

Vicente Tarricone Junior

Vilmar Marques

CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Adriana Akemi Yoshimura

Mastologista pela Faculdade de Medicina da USP SP
Diretora da SBM-Regional São Paulo

Máryam Arbach

Mastologista do Hospital Renascença Campinas -
Grupo Intermédica

A definição do câncer de mama em mulheres jovens sofre variação na literatura: mulheres atingidas pela doença abaixo de 40, 45 ou 50 anos de idade. No entanto, nos últimos anos tem-se utilizado com maior frequência a definição do câncer de mama em mulheres jovens como aquele que acomete pacientes abaixo dos 40 anos de idade.

A incidência da doença em mulheres jovens em países desenvolvidos é de cerca de 5-7%. Em alguns países em desenvolvimento, como no Oriente Médio e África, a incidência pode atingir até 20%. Há grande interesse em determinar se há fatores genéticos hereditários e/ou ambientais que possam interferir nesta incidência mais elevada nestas populações.

As pacientes ultrajovens, aquelas com menos de 30 anos de idade, e que têm câncer de mama, apresentam elevada mortalidade: o câncer de mama representa cerca de 5-7% das mortes por câncer nesta faixa etária.

Levantamento em banco de dados americano de vigilância, epidemiologia e resultados finais (SEER) especificamente em pacientes diagnosticadas com câncer de mama, entre 29 a 39 anos, no período de 1975 a 2015, demonstrou elevação da incidência nesta população: em 1975 observou-se 24,6/100.000 e, em 2015, 31,7/100.000 mulheres com diagnóstico de câncer de mama. Em 2019, o SEER demonstrou nesta faixa etária 64,6/100.000 mulheres com câncer de mama, portanto, tendência mantida em elevação da incidência da doença nesta população ao longo dos anos.

No entanto, em países desenvolvidos, como, por exemplo, Estados Unidos da América (EUA), foi observado um aumento da sobrevida global (SG) e sobrevida específica (SE) por câncer de mama nestas mulheres em 5 anos: em 1975, a SG era de 72,2% e a SE, 74%; em 2015, a SG foi de 87,4% e a SE, 88,1%.

Possivelmente, o tratamento multidisciplinar padronizado para as pacientes nesta faixa etária, que apresentam características tumorais e particularidades biológicas próprias, propiciaram esse incremento na sobrevida ao longo das décadas.

No nosso país, um estudo prospectivo multicêntrico conseguiu demonstrar que, entre o período de janeiro de 2016 a março de 2018, a incidência de câncer de mama abaixo dos 40 anos foi de 17% na população estudada.

No Estado de São Paulo, a Sociedade Brasileira de Mastologia- Regional São Paulo fez um estudo retrospectivo e multicêntrico que avaliou pacientes ultrajovens (com menos de 30 anos) tratadas pela doença no período de janeiro de 1991 a dezembro de 2019, que está prestes a ser publicado. Foi evidenciado, como na literatura mundial, que as pacientes apresentam tumores biologicamente mais agressivos em relação às pacientes de maior faixa etária: grande parte com maior grau histológico, maior proporção de tumores HER-2 superexpressos (24,4%) e tumores triplo negativos (22%, sem expressão de receptores hormonais e sem superexpressão de HER-2). Apresentavam também tumores diagnosticados em estágio clínico mais avançado, 45,1% estágio clínico III e 10,5% em estágio IV (metastático). Metade das pacientes receberam tratamento inicial com quimioterapia neoadjuvante; 70% delas receberam como tratamento cirúrgico a mastectomia; e 57% tiveram reconstrução mamária imediata. Infelizmente, na população estudada no nosso Estado, com seguimento médio de 41,5 meses, 25% das pacientes faleceram por câncer de mama.

Nosso levantamento também apontou uma realidade do nosso país, principalmente para as pacientes que têm diagnóstico e tratamento no sistema público de saúde: apesar de 26,8% das pacientes ultrajovens com câncer de mama terem familiares com câncer de mama (37,9% destes familiares afetados eram de 1o. grau), apenas 12,2% delas tiveram acesso a realização de teste genético hereditário que auxiliasse na identificação de mutações patogênicas, que lhe conferissem o maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Uma informação que poderia auxiliar na personalização de seu tratamento e na determinação de estratégias de prevenção primária em parentes de 1o grau, que também apresentassem mutação.

A personalização do tratamento cirúrgico, sistêmico, e a estratégia de seguimento do câncer de mama para estas mulheres têm o objetivo de proporcionar maior sobrevida livre de recidiva da doença e maior sobrevida geral, mas levanta também algumas necessidades:

- De considerar a realização do teste genético hereditário para identificação de mutações patogênicas que auxiliem na definição da estratégia do tratamento cirúrgico, local e sistêmico adequados para as pacientes que apresentem mutação,
- De lembrar da importância em discutir e oferecer a preservação de óvulos e/ou embriões para estas pacientes, já que muitas não tiveram filhos ou não completaram a prole, e o tipo de tratamento sistêmico e sua duração podem dificultar a fertilidade posterior da paciente tratada por câncer de mama nesta

faixa etária; e

- De considerar se a assinatura genética do tumor tem importância para auxiliar na determinação do tratamento sistêmico a que a paciente será submetida.

Os países que têm alcançado melhores prognósticos no tratamento das pacientes jovens com câncer de mama consideram fundamental a personalização do tratamento, a criação de protocolos específicos de tratamento para essas pacientes e a necessidade de equipe multidisciplinar atuando no tratamento. Isto proporciona maior chance para estas mulheres jovens alcançarem maiores taxas de cura e ainda terem maior qualidade de vida após o tratamento do seu câncer.

No dia 05/08/2021 foi realizada a reunião referente ao câncer de mama em jovens, com colegas mastologistas e oncologistas clínicos. Na ocasião contamos com os seguintes debatedores e com seus respectivos temas:

1) Dr. Felipe Cavagna - A preservação de fertilidade com congelamento de embriões/óvulos deve ser indicada em pacientes jovens?

2) Dra. Aricia Helena Rosa Giribela - As mulheres jovens com câncer de mama e sem mutação genética devem realizar mastectomia redutora de risco na mama contralateral?

3) Dra. Maria Isabel Achatz - As pacientes com menos de 45 anos devem realizar painel genético hereditário?

4) Dr. Giuliano Duarte - As assinaturas genéticas estão indicadas em mulheres com menos de 40 anos?

5) Dra. Laura Testa - O tratamento adjuvante deve ser diferente na mulher

Bibliografia:

-Azim Jr HA, Partridge AH. *Biology of breast cancer in Young women. Breast Cancer Res.* 2014; 16 (4):427.

-Pollán M. *Epidemiology of breast cancer in Young women. Breast Cancer Res.* 2010; 123(1):3-6.

-Guo F., Kuo Y, Shih YCT, Giordano SH, Berenson AB. *Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among US young women. Cancer.* 2018; 124(17): 3500-3509.

-Hu X, Myers KS, Oluyemi ET, Philip M, Azizi A, Ambinder EB. *Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186(1):209-217.

-Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J et al. *Advanced Stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III study (GBCAM 0115). J Glob Oncol.* 2019;5:1-10.

-Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy K, Tamimi RM, Collins LC, et al. *Prognostic impact of the 21-gene recurrence score assay among young women with node-negative and node-positive ER-positive/HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol.* 2020;38(7):725-733.

A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE COM CONGELAÇÃO DE EMBRIÕES/ÓVULOS DEVE SER INDICADA EM PACIENTES JOVENS?

Felipe Andreotta Cavagna

Mestre em ginecologia, obstetrícia e mastologia pela UNESP, Mastologista
Coordenador da residência de mastologia; Diretor clínico do Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington; Professor da Universidade São Caetano do Sul - Campus São Paulo

Introdução

O câncer de mama tem frequência consideravelmente alta em pacientes em idade reprodutiva, acometendo cerca de 10% de mulheres abaixo dos 40 anos. Algumas destas mulheres manifestam desejo de gestar após o término do tratamento, especialmente as mais jovens e as nulíparas.

Este desejo porém pode ser frustrado após tratamento quimioterápico com drogas como ciclofosfamida, platinas, taxanos e antracíclicos, medicações gonadotóxicas abundantemente utilizadas contra o carcinoma mamário. Suas ações deletérias nos ovários resultam na depleção de folículos e conseqüentemente há possibilidade de comprometimento da fertilidade, fato nem sempre conhecido pela paciente.

Estimando o risco da paciente entrar em amenorreia / perder sua capacidade reprodutiva

A probabilidade de amenorréia e da posterior recuperação dos ciclos menstruais após o tratamento sistêmico citotóxico depende da reserva ovariana (RO) antes do tratamento e do tipo e duração da quimioterapia recebida.

A RO traduz a quantidade e qualidade dos oócitos da paciente, e depende de diversos fatores como idade, genética e influências externas. Ela pode ser avaliada através da dosagem do hormônio anti-Mülleriano (AMH) e contagem de folículos antrais. Naquelas com AMH mais elevados antes da quimioterapia há chance maior de não entrar em amenorreia e/ou recuperar os ciclos.

A idade é o principal fator influenciador da RO. Comparado com pacientes mais velhas, as mais jovens têm menos chance de evoluir com amenorréia após um mesmo tratamento quimioterápico. A taxa de amenorréia induzida por quimioterapia está descrita na tabela 1, lembrando que retomar a menstruação não implica necessariamente recuperar a fertilidade.

Idade em anos	Entram em amenorréia	Retornam a menstruar após amenorréia
< 35	26% (IC 95% 12-43%)	50%
35 – 40	39% (IC 95% 31-58%)	30%
> 40	40% (IC 95% 71-83%)	15%

Tabela 1 – Porcentagem de pacientes que entram em amenorreia e posteriormente retomam a menstruação em relação à idade.

Em ovários de portadoras de mutações em BRCA, devido ao mecanismo de reparo de quebras de fita dupla de DNA prejudicado, há aparentemente um maior dano com o tratamento citotóxico e a subsequente perda acelerada da RO.

Como preservar o potencial reprodutivo das pacientes submetidas à terapia sistêmica citotóxica.

Existem diferentes técnicas utilizadas para preservar o potencial reprodutivo. É bastante comum a utilização de análogos do GnRH durante a quimioterapia, na tentativa de manter o ciclo ovariano bloqueado e, conseqüentemente, minimizar os efeitos citotóxicos. Este método, porém, não deve ser utilizado isoladamente, já que, em muitas metanálises, sua eficácia em preservar a fertilidade é controversa.

Apesar da criopreservação de embriões ser a melhor maneira de preservar o potencial reprodutivo do casal, ela envolve questões éticas e legais em casos, por exemplo, de separação do casal ou morte de um dos cônjuges, devendo ser indicada apenas em casos específicos. Por esse motivo, o método mais utilizado é a criopreservação de oócitos, a qual tem seus resultados equiparados ao congelamento de embriões após o aperfeiçoamento nas técnicas de criopreservação: a vitrificação.

Para coletar esses oócitos, é necessário realizar um hiperestímulo ovariano controlado (HOC) com gonadotrofinas. Esta técnica é segura e rápida, utilizando-se de protocolos específicos para câncer de mama, não se justificando ignorar os aspectos reprodutivos da paciente. São necessários cerca de 15 dias para todo o procedimento, já que se pode iniciar o HOC em qualquer fase do ciclo, adquirindo a mesma quantidade e qualidade de oócitos (random start), diferentemente de quando este método é utilizado apenas para fins reprodutivos, quando se deve aguardar o terceiro dia do ciclo para iniciar o hiperestímulo. O HOC é preferencialmente realizado logo após a cirurgia nos casos de tratamento sistêmico adjuvante e, no caso de neoadjuvância, deve-se individualizar a urgência de cada paciente para iniciar a terapia. Na maioria das pacientes, este tempo não prejudicará o prognóstico.

A principal preocupação em relação à segurança é o aumento dos níveis de estradiol. Normalmente, durante um HOC, o estradiol pode alcançar níveis acima de 2.000

pg/ml, sendo este valor próximo de 300 pg/ml em um ciclo normal. Não está claro se uma elevação por um período tão curto impactaria no prognóstico da paciente, mesmo assim, junto às gonadotrofinas, associa-se 5mg de letrozol durante todo o hiperestímulo, diminuindo drasticamente o pico para cerca de 450 pg/ml, nível próximo ao de um ciclo natural.

Quando a maioria dos folículos atinge cerca de 20 mm, é realizado o “trigger” com análogo agonista de GnRH, com a finalidade de amadurecer os oócitos, os quais são aspirados 36h depois. Conforme exposto anteriormente, pode-se manter o análogo agonista de GnRH durante todo o tratamento quimioterápico para tentar diminuir o impacto dessas drogas nos ovários. Os oócitos maduros são, então, criopreservados, para serem utilizados após o tratamento. No Centro de Referência da Saúde da Mulher, do Hospital Pérola Byington, em São Paulo, onde este procedimento é realizado frequentemente, a média de oócitos congelados é de nove, o que oferece, de uma maneira geral, aproximadamente 40% de chance de uma gestação futura. Este número de gametas criopreservados varia bastante de acordo com a resposta da paciente, sendo congelados mais de 30 em algumas mulheres, ou nenhum em outras.

Não existe tempo exato depois do término do tratamento para que paciente engravide. Cada caso deve ser avaliado em conjunto pelo oncologista, mastologista e o especialista em reprodução humana, levando em consideração a relação custo/benefício.

Em qual paciente preservar o potencial reprodutivo?

Nem todas as pacientes são candidatas à preservação da fertilidade. Analisam-se fatores ligados à paciente e à doença para a tomada de decisão.

Um dos fatores mais importantes é o estadiamento inicial da paciente. Mulheres com estadiamentos mais avançados, especialmente as metastáticas, não são o foco principal.

Além do estadiamento, a agressividade do tumor também deve ser levada em consideração. Quando o tumor tem crescimento extremamente rápido existe a necessidade de iniciar o tratamento sistêmico neoadjuvante o mais cedo possível e, apesar de todo o procedimento utilizado para a preservação da fertilidade ter duração relativamente curta, o que não afetaria o prognóstico na maioria das vezes, nestes casos selecionados, deve-se priorizar o tratamento da doença.

A idade da paciente é importante já que, apesar de não se tratar de um impedimento, após 35-40 anos, as técnicas de reprodução humana já não produzem os mesmos resultados quando comparadas a mulheres mais jovens. Por outro lado, mulheres muito jovens (abaixo de 30 anos) têm menor risco de evoluir para amenorreia e infertilidade comparadas com idades mais avançadas quando expostas a tratamento quimioterápico.

Devido à aparente maior suscetibilidade em evoluir com falência ovariana após quimioterapia, pacientes sabidamente portadoras de mutações genéticas têm grande benefício em criopreservar oócitos. Além de preservar o potencial reprodutivo, é possível posteriormente selecionar embriões não mutados para não transmitir essas

alterações genéticas para a prole.

Estes fatores devem ser especialmente avaliados quando se trata de serviço público, no qual os recursos são mais escassos e devem ser aplicados com maior cuidado.

Conclusão

É fundamental que mastologistas e oncologistas orientem as mulheres jovens que serão submetidas a tratamento oncológico sobre os seus possíveis efeitos sobre sua fertilidade e conheçam as medidas que a medicina reprodutiva dispõe para minimizá-los, garantindo, assim, melhor qualidade de vida para essas pacientes.

Portanto, a preservação da fertilidade com congelação de embriões/óvulos deve ser

A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE COM CONGELAÇÃO DE EMBRIÕES/ÓVULOS DEVE SER INDICADA EM PACIENTES JOVENS?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM.

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **100% Sim**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **100% SIM**

Bibliografia:

-Poorvu PD. Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast câncer. *Cancer*. 2021 Apr 1;127(7):1021-1028. doi: 10.1002/cncr.33342. Epub 2020 Dec 1.

-Cavagna F. A specific controlled ovarian stimulation (COS) protocol for fertility preservation in women with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(4):290-294. doi: 10.5114/wo.2017.72395. Epub 2017 Dec 30.

-Silva C. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2737-2749. doi:10.1093/humrep/dew224

-Martelli V. Comparing the Gonadotoxicity of Multiple Breast Cancer Regimens: Important Understanding for Managing Breast Cancer in Pre-Menopausal Women. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021; 13: 341-351. Published online 2021 May 24. doi: 10.2147/BCTT.S274283

-Vinita M. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Feb 2;50(8):102080. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102080. Online ahead of print.

MASTECTOMIA CONTRALATERAL PROFILÁTICA (MCP) EM JOVENS NÃO MUTADAS

Aricia Helena Galvão Giribela

Doutorado em Medicina pelo departamento de Ginecologia da FMUSP.

Exerce atividades de assistência, ensino e pesquisa na FMUSP

Assistente Doutora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo setor de Mastologia

Introdução

Mulheres com história de câncer de mama têm maior risco de desenvolver um novo câncer contralateral. Esse risco é dependente principalmente de características genéticas, do tumor inicial e de outros fatores individuais.

As taxas de cirurgias preventivas contralaterais têm aumentado principalmente nos EUA e Europa, em grande parte por solicitação das mulheres. Esse fenômeno ocorre apesar da endocrinoterapia e imunoterapia mostrarem-se efetivas na redução do câncer contralateral.

A proporção de mulheres com câncer de mama estágio I-III que são submetidas a MCP aumentou de 1,8% em 1998 para 12,7% em 2012. Essa tendência é mais evidente em mulheres mais jovens (abaixo de 50 anos) onde as taxas de MCP podem atingir até 35%.

Até o momento, a MCP foi bem estudada e é recomendada para mulheres com mutações nos genes BRCA1/2 e alto risco familiar, geralmente considerado como mais que 2 parentes de primeiro grau com câncer de mama ou ovário. A equação risco-benefício desta cirurgia deve ser avaliada de forma individual respondendo aos principais medos da mulher com câncer.

Revisão de literatura

Risco de Câncer contralateral

Após um câncer de mama unilateral o risco de desenvolvimento de novo tumor contralateral varia a depender da idade, biologia tumoral e história familiar. As taxas de aparecimento de tumores contralaterais têm diminuído desde a introdução precoce da endocrinoterapia

O risco de câncer de mama contralateral (CMC) ainda não é tão bem calculado como o do tumor primário, mas em média é de 0,4% ao ano, 1,9% em 5 anos e 4.6% em 20 anos.

Quando se considera o tipo de tumor, risco de CMC é de 0.25–0.4%/ano em mulheres com tumores positivos para receptor de estrogênio, tratados com tamoxifeno e 0.45–0.6%/ano para aqueles negativos para receptor de estrogênio negativo. A endocrinoterapia traz redução de chance de novo câncer universal, mas assim mesmo mulheres com menos de 30 anos ao diagnóstico têm risco absoluto de CMC em 10 anos de 3–8 % dependendo do status do receptor do tumor primário.

A quimioterapia citotóxica reduz o risco de tumor contralateral em até 30% e as novas terapias anti-HER-2 também contribuem para essas reduções - a combinação de quimioterapia com transtuzumabe é efetiva na redução de 43% dos CMC. Em comparação com a população geral, o risco do câncer contralateral é 1.3 -1.9 vezes maior, permanecendo baixo. De forma inversa, o risco de metástases a distância atinge 10 -12% em 5 anos.

Uma história familiar de alto risco como 2 ou mais parentes de primeiro grau com câncer de mama ou ovário chega a duplicar o risco de câncer contralateral, possivelmente por fatores genéticos, ainda não compreendidos. Destacam-se como outros fatores de risco como idade ao diagnóstico, histologia (lobular), alto grau, tamanho do tumor, status dos receptores, densidade mamária, índice de massa corpórea.

As sociedades americana e europeia usam 3 calculadoras de risco: “Manchester formula”, “CBCrisk” e “PredictCBC” para auxílio na indicação de cirurgia profilática contralateral.

A MCP pode ser considerada em mulheres com alto risco sem mutações, mas não aumenta a sobrevida global ou livre de doença para pacientes com câncer de mama unilateral, independente do seu estadió.

O risco vitalício de câncer contralateral é pequeno, principalmente em pacientes submetidas ao tratamento adjuvante. Numa população de baixo risco de CMC, o benefício absoluto é pequeno (por exemplo, numa mulher com RE+ o risco de CMC é de 5-8% em 20 anos e, portanto, a cirurgia contralateral evitará 2–3 CMC por 1000 tratadas).

Discussão individualizada

As perguntas a seguir devem nortear a discussão individualizada médico-paciente, lembrando que se recomenda ao cirurgião apoio de equipe multidisciplinar e manifestar declaradamente sua opinião.

1. Haverá redução de mortalidade?

A resposta até o momento é não, mas há bastante controvérsia nos estudos realizados com objetivo de obter essa resposta.

2. Haverá redução do risco de câncer contralateral?

Sim, mas a mulher tende a superestimar esse risco e deve ser orientada. A real redução do risco de CMC é da magnitude de 90-96% em mulheres sem predisposição genética. Num estudo da base de dados Cochrane, através de fórmulas matemáticas, encontrou 43 casos a menos a cada 10.000 pacientes após mastectomias bilaterais e 34 casos a menos a cada 10.000 pacientes por ano comparando a mastectomia bilateral com cirurgia conservadora.

3. O rastreamento poderá ser evitado com a cirurgia?

Provavelmente sim. Na grande maioria dos casos após a mastectomia o rastreamento monográfico pode ser evitado. O guideline atual do NCCN recomenda apenas anamnese e exame físico anualmente.

O uso da ressonância magnética de mamas pré-operatória aumentou nas últimas duas décadas, assim como a MCP. As razões dessa correlação são mal-entendidas: especula-se que além das pacientes entenderem a MCP como mais simples do que a realidade, a ressonância traga achados que reforcem ainda mais o desejo dessas mulheres de se livrar do rastreamento. As complicações e os riscos cirúrgicos pós-MCP são no mínimo dobrados.

4. Haverá melhor simetria?

A busca da simetria é um fator secundário que leva as mulheres a decidirem pela MCP. Dependendo do tamanho da mama e do tumor, além de sua localização, a simetria é mais fácil após a MCP. De forma interessante, nota-se alto índice de satisfação pelas mulheres após a MCP, apesar das complicações pelo menos dobrarem, dos efeitos sexuais e de mudança da imagem corporal - além da parestesia e mudança da temperatura da mama e tórax.

Influência do cirurgião

A decisão da paciente é largamente influenciada pela opinião do cirurgião. Katz e colaboradores em 2017 encontraram um índice de cirurgia profilática de 57,5% quando a opinião do cirurgião era a favor da MCP, em contraste, apenas 6,1% das mulheres foram operadas após a opinião negativa do mastologista. Apesar desses achados e do relacionamento entre médico e paciente, sugere-se a utilização de ferramentas sólidas para o aconselhamento individualizado, como, por exemplo, o ASBrS guidelines e semelhantes.

As taxas de MCP aumentaram em todos os grupos etários, principalmente antes dos 40 anos, sugerindo que há uma taxa crescente de “overtreatment”, pois nesses grupos existem mulheres não mutadas e com cálculo de risco duvidoso ou baixo. Deve-se desencorajar mulheres sem predisposição genética ou sem forte história familiar a realizar a MCP, principalmente se o objetivo for redução de mortalidade e de câncer contralateral.

O risco de câncer contralateral na população geral com câncer de mama é relativamente baixo (0.4%/ano), e mais baixo ainda que o risco de metástases a distância, mostrando a supervalorização do papel da cirurgia profilática. Há uma preocupação de que os riscos sejam maiores que os benefícios mesmo com as altas taxas de satisfação das mulheres operadas.

Apesar das questões consideradas, o objetivo é atender às preferências da mulher, e o médico tem um papel ético em facilitar o processo de decisão, tendendo sempre a melhor escolha possível.

A decisão compartilhada envolve um processo de explicação de prós e contras, a opinião do médico e ou equipe envolvida e um tempo de resposta da paciente com todo arsenal de cálculo de risco.

Estimar e explicar o risco absoluto de câncer de mama contralateral (idade, teste genético, história familiar, biologia tumoral).

Esclarecer que o objetivo da MCP é reduzir o câncer de mama contralateral.

Esclarecer objetivos	Esclarecer percepções errôneas	Esclarecer possíveis malefícios
<ul style="list-style-type: none"> •MCP reduz o risco de CMC para 0,4% •90% das mulheres não se arrependem •não há necessidade de mamografia de rastreamento •Diminui o medo •Boa satisfação com a reconstrução 	<ul style="list-style-type: none"> •o câncer de mama raramente se espalha de uma mama para a outra •Não há benefícios claros em sobrevivência com a cirurgia 	<ul style="list-style-type: none"> •Maior tempo de recuperação •Maior risco de complicações cirúrgicas, principalmente quando há reconstrução •Impacto negativo em qualidade de vida, fertilidade e sexualidade •impossibilidade de amamentar •Risco de dor crônica •maior probabilidade de atraso do tratamento adjuvante sistêmico •Custo

Figura 1-Aconselhamento Parte 1
(Adaptado de Montagna e Morrow 2020)

Discutir alternativas
<ul style="list-style-type: none"> • Receptor positivo = endocrinoterapia • Seguimento personalizado com mamografia e provável inclusão de ressonância

Aconselhamento Parte 2
(Adaptado de Montagna e Morrow 2021)

Conclusões:

O risco de câncer de mama contralateral é baixo e a mastectomia contralateral profilática não aumenta a sobrevida livre de doença. A relação risco-benefício deve ser bem esclarecida antes da indicação desta cirurgia. Aceita-se o desejo da paciente, mas a indicação dessa cirurgia deve ser baseada no melhor cálculo de risco disponível e contraposta à possibilidade de complicações e perdas na qualidade de vida da mulher.

A literatura não apresenta recomendação específica para mulheres jovens não mutadas até o momento, mas sugere aconselhamento detalhado, individualizado e multidisciplinar.

MASTECTOMIA CONTRALATERAL PROFILÁTICA (MCP) EM JOVENS NÃO MUTADAS

OPINIÃO DA REVISORA: NÃO

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **88,9% Não | 11,1% Sim**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **93,2% NÃO | 6,8% SIM**

Bibliografia:

-Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. *Ann Surg.* Mar 2017; Montagna G, Morrow M Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer: what to discuss with patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Mar;20(3):159-166.

Scheepens JCC, Veer LV', Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast.* 2021 Apr;56:61-69.

-Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Additional Considerations and a Framework for Shared Decision Making. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3106-3111. doi:10.1245/s10434-016-5408-8

INDICAÇÃO DE TESTE GENÉTICO EM MULHERES JOVENS

Maria Isabel Achatz

Maria Isabel Waddington Achatz, M.D., M.Sc., PhD. Médica, Geneticista, Coordenadora da Unidade de Oncogenética do Hospital Sírio-Libanês. Former PI at Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA. Título de especialista em Genética pela Sociedade Brasileira de Genética Médica. Mestrado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente. Doutorado em Oncologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Natália Polidoro

Mastologista no Hospital Sírio-Libanês
Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo
Doutoranda em Oncogenética pelo IEP do Hospital Sírio-Libanês

Introdução

Aproximadamente 10% a 25% dos cânceres de mama são hereditários. A identificação de variantes patogênicas (VP) germinativas em genes de alta e moderada penetrância que predispõem ao câncer de mama permite a implementação de estratégias de redução de risco e detecção precoce. Diretrizes nacionais e internacionais foram originalmente estabelecidas para ajudar a identificar os pacientes que tinham uma alta probabilidade de se beneficiar de testes genéticos que procuraram apenas mutações BRCA 1/2.

Inicialmente, o custo da testagem era excessivo e poucos tinham acesso, pois os planos de saúde não cobriam. Ao longo dos anos, o custo do teste caiu drasticamente e o acesso à avaliação genética tornou-se mais viável. Além disso, estudos com grandes coortes de pacientes portadoras de mutações demonstraram benefícios quanto à redução da morbimortalidade por câncer de mama em pacientes que tinham a identificação de uma variante patogênica. No Brasil, o acesso à avaliação de risco de câncer e testes genéticos é limitado a critérios da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Revisão da Literatura

Sensibilidade dos critérios para testagem genética em pacientes com câncer de mama:

Evidências sugerem que a incidência de variantes patogênicas na população é maior do que inicialmente suspeitada. As diretrizes atuais que definem quem deve receber a indicação da realização de teste genético em mulheres com câncer de mama apresentam sensibilidade satisfatória para variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2. No entanto, ao avaliar um painel mais amplo de genes relacionados à predisposição genética para câncer de mama, os critérios apresentam menor sensibilidade.

Beitsch et al. realizaram estudo avaliando 959 mulheres com câncer de mama, submetidas a um painel de 80 genes de predisposição hereditária ao câncer. Destas,

479 (49,95%) preenchem critérios do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para testagem genética, e 480 (50,05%) não fechavam critério para testagem. No total, 83 (8,65%) das pacientes tinham uma variante patogênica (VP). Destas, 9.39% apresentavam critérios, e 7.9% não apresentavam, sem diferença estatística entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram reportados por Yadav et al. (figura 1), que analisaram 3.907 mulheres com câncer de mama - 1.872 (47,9%) atendiam aos critérios da NCCN. Com análise de painel de 9 genes, estas se mostraram mais propensas a serem portadoras de uma VP em comparação a mulheres que não atendiam aos critérios (9,0% v 3,5%; p=0,001). Das que não atendiam os critérios (n = 2.035), 14 (0,7%) tinham variantes patogênicas em BRCA1 ou BRCA2. A sensibilidade dos critérios do NCCN foi de 70% para 9 genes de predisposição e 87% para BRCA1 e BRCA2, com especificidade de 53%. A expansão dos critérios da NCCN para incluir todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama ≤65 anos de idade alcançaria sensibilidade de 90% para os 9 genes de predisposição e 98% para VP em BRCA1 e BRCA2.

Para entender melhor o impacto de diferentes critérios para testagem genética, a Mayo Clinic analisou o desempenho dos critérios da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) com testagem universal orientada pela Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama (ASBrS) em 3.907 pacientes com câncer de mama, a partir de painel de 9 genes de predisposição para câncer de mama. Mulheres que atendiam aos critérios da NCCN (47,9%) eram mais propensas a carregar uma VP (5% vs 0,7% para BRCA1 / 2, 5,7% vs 1,4% para os 6 genes e 9% vs 3,5% para os 9 genes; p <0,01 para todos os grupos). No entanto, os critérios NCCN falharam em identificar 13,1% das VP em BRCA1 e BRCA2, e 29,9% nos 9 genes.

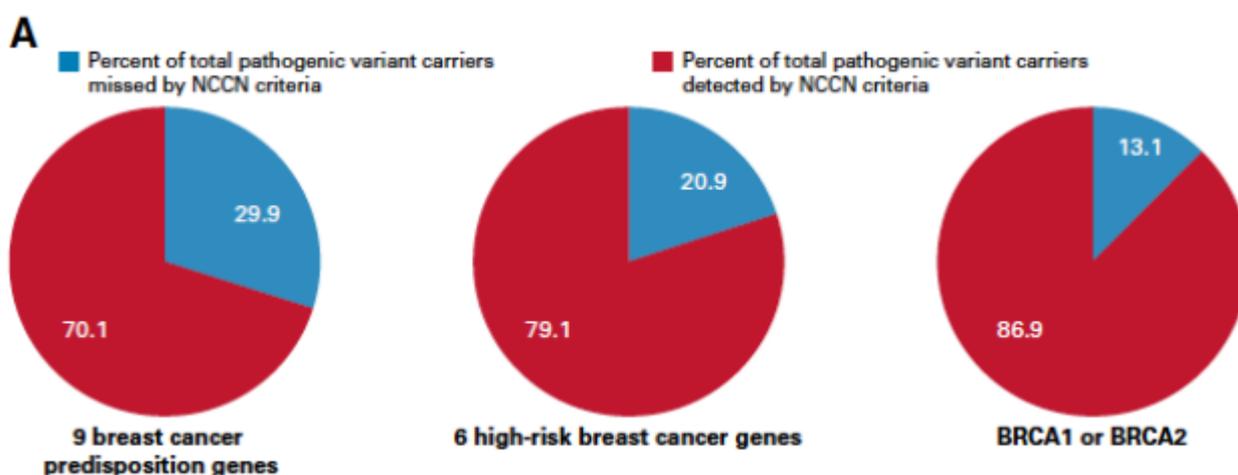


Fig 1: Avaliação da sensibilidade dos critérios NCCN para identificação de VP
 Fonte: Yadav et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer J Clin Oncol 38:1409-1418

Idade e prevalência de VP

Atualmente, o critério do NCCN para pacientes baseado apenas na idade é de 45

anos. Estudos anteriores mostram que a prevalência de pacientes que possuem apenas este fator é de 1.7%.

Idade ao diagnóstico do câncer de mama como critério para teste também foi avaliada no estudo da Mayo Clinic. Comparado a testes baseados apenas nos critérios NCCN, testando todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama aos 65 anos, e apenas aquelas que atenderam aos critérios da NCCN, se fossem diagnosticado após a idade de 65 anos, melhorou a sensibilidade de detecção de um PV de 94,8% para 6 genes de alto risco e para 98,1% para BRCA1/2. Comparado aos critérios do ASBrS para testar todas as mulheres com câncer de mama, esta abordagem levou a uma diminuição de 21% no número de mulheres que precisavam ser testadas.

A prevalência de VPs e a sensibilidade e especificidade dos critérios NCCN para várias idades coortes foram relatados. A prevalência aumenta quanto mais jovem a paciente for no diagnóstico de câncer de mama (figura 2). Reduzir a idade diminui a sensibilidade, mas aumenta a especificidade, o que pode advogar a favor de melhor custo-efetividade.

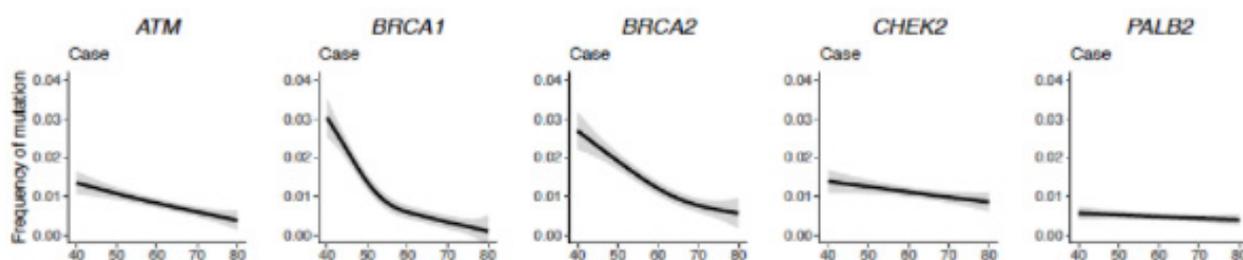


Figura 2: Frequência de VP nos genes ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 e PALB2 comumente mutados por idade. (Estudo CARRIERS)

Fonte: Supplement to: Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440-51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936

Importância do diagnóstico de VP germinativas em pacientes com câncer de mama:

- Câncer de mama contralateral (CBC)

O diagnóstico de VP pela testagem genética é fator essencial para a estratificação de risco de CBC. Estudos comprovam que o risco de câncer de mama contralateral em pacientes com VP em genes de alto risco é significativamente maior. Uma coorte prospectiva de 6.036 pacientes com VP em BRCA1 e 3820 em BRCA2 (5.046 não afetadas e 4.810 com câncer de mama ou de ovário) demonstrou risco cumulativo de CBC em 20 anos após o diagnóstico de câncer de mama de 40% (IC: 35% a 45%) para BRCA1 e 26% (IC: 20% 33%) para portadoras de BRCA2. Este risco é ainda maior em pacientes com câncer de mama ≤ 35 anos e também está presente em VP em outros genes como o TP53. Uma coorte de 397 mulheres com VP em BRCA1, BRCA2 e TP53 relatou taxas anuais de CBC de 7,03% para TP53, 3.57% para BRCA1 e 2.63% para BRCA2. Isso configura um risco cumulativo de CBC em 20 anos de 56.6% para BRCA1, 45.3% para BRCA2 e 82.4% para TP53.

A decisão sobre a realização de mastectomia contralateral profilática (CPM) deve ser baseada na idade das pacientes e na expectativa de sobrevida ao tumor inicial. Estudos já demonstram melhora da sobrevida com a realização de COM. Uma coorte multicêntrica holandesa, selecionou 583 pacientes com câncer de mama unilateral associadas aos genes BRCA 1 e BRCA 2. 242 pacientes (42%) foram submetidas à CPM e 341 pacientes (58%) permaneceram sob vigilância. No grupo que realizou CPM, quatro pacientes desenvolveram CBC (2%), contra 64 pacientes (19%) no grupo de vigilância ($p < 0,001$). A mortalidade foi menor no grupo CPM do que no grupo de vigilância (9,6 e 21,6 por 1.000 pessoas-ano de observação, respectivamente); HR de 0,49, (0.29-0.82). O benefício na sobrevida foi especialmente observado em pacientes com diagnóstico de <40 anos, em pacientes com tumores com grau de diferenciação 1/2, sem fenótipo triplo negativo, e em pacientes não tratados com quimioterapia adjuvante.

- Indicação de terapia sistêmica paliativa e adjuvante

Nos últimos anos diversos estudos demonstraram que pacientes com VP em BRCA1 e BRCA2 são mais sensíveis e podem se beneficiar de terapias sistêmicas diferenciadas.

Um estudo randomizado comparou a monoterapia com Olaparibe com a quimioterapia padrão em pacientes com uma mutação germinativa de BRCA e câncer de mama HER2 negativo metastático. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi significativamente maior no grupo de Olaparibe que no grupo de terapia padrão (7,0 meses vs. 4,2 meses; HR = 0,58, $p < 0$) intervalo de confiança de 95%, 0,43 a 0,80; $P < 0,001$). A taxa de resposta foi de 59,9% no grupo de Olaparibe e 28,8% no grupo de terapia padrão.

Outro estudo da fase II, que avaliou as pacientes com VP germinativa em PALB2 a este grupo, também demonstrou resultados positivos em taxa de resposta objetiva para uso de PARPi em pacientes com tumores metastáticos HER2 negativos. Mais estudos ainda serão necessários para alterar a conduta, mas já há indícios que VP não BRCA1/BRCA2 também podem se beneficiar do uso de PARPi no cenário metastático.

Já em pacientes com VP em BRCA1 e BRCA2 e câncer de mama inicial e tumores HER2 negativo, em 2021 foram publicados os resultados do OlympiA trial que comparou Olaparib adjuvante após cumprimento de terapia neoadjuvante versus placebo. O uso de PARPi adjuvante foi associado com melhora significativa da sobrevida livre de doença (DFS) 85.9% vs 77.1% [HR 0.50 (0.41-0.82)]. Em resposta a estes dados, a ASCO publicou uma atualização de sua diretriz incluindo o uso de Olaparib por 1 ano em casos selecionados de pacientes com doença HER2 negativa e VP em BRCA1 e BRCA2.

- Testagem em cascata:

Testagem em cascata é uma alternativa para screening populacional com finalidade de identificar portadoras não afetadas de PV. Ela se inicia após o diagnóstico de um familiar com VP. A identificação de indivíduos com VP sem história pessoal de câncer é uma grande oportunidade de redução da morbimortalidade por câncer de mama hereditário, pois ao ser identificada uma VP de alto risco para câncer de mama em uma mulher sem história pessoal de câncer, esta será orientada a realizar rastreamento de alto risco e/ou medidas de redução de risco, como a mastectomia profilática bilateral, quando indicada.

Recomendações para o avanço do diagnóstico de câncer de mama hereditário no Brasil e diferenças entre diretrizes:

Em 2020 foi publicada uma revisão por especialistas brasileiros abordando as barreiras que limitam o acesso ao teste genético para indivíduos com suspeita de câncer hereditário de mama e ovário (HBOC). Teste genético não está disponível no sistema público de saúde.

Por meio de uma revisão das etapas de diagnóstico e gerenciamento do HBOC foram propostas recomendações específicas e realistas para melhorar o acesso ao diagnóstico precoce, gerenciamento de risco e atendimento ao HBOC específicas para o Brasil. As diretrizes de diversas entidades para indicação de testagem genética de pacientes com câncer de mama de acordo com a idade ao diagnóstico estão resumidas na tabela 1:

<u>NNCN 1.2021</u>	<u>ASBrS 2019</u>	<u>SBM 2018</u>	<u>ANS</u>	<u>Achatz et Al</u>
<p>≤ 46 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>48 – 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HF limitada ou desconhecida - Múltiplos tumores primários - ≥ familiar próximo com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata 	<p>Todas as mulheres com câncer de mama.</p>	<p>≤ 45 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>≤ 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 tumores primários de mama; - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama em qualquer idade - HF limitada ou desconhecida; - ≥ 1 familiar próximo com câncer de pâncreas ou câncer de próstata Gleason ≥ 7; 	<p>≤ 35 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>≤ 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Segundo tumor primário de mama; - ≥ 1 familiar de 1º, 2º, ou 3º graus com câncer de mama ou ovário; 	<p>≤ 45 anos: Todas as mulheres com câncer de mama.</p> <p>46 – 50 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HF limitada ou desconhecida - Segundo tumor primário - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama - ≥ 1 familiar próximo com câncer de próstata Gleason ≥ 7
<p>≥ 51 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 familiar próximo com câncer de mama - ≥ 60 anos, câncer de mama masculino, câncer de ovário, câncer de pâncreas ou câncer de próstata metastático. - ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama na família. - ≥ 2 familiares próximos com câncer de mam ou próstata 		<p>≤ 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama triplo negativo 	<p>≤ 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama triplo negativo 	<p>≤ 60 anos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama triplo negativo
<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama masculino; - Pacientes metastático para definir tratamento com PARPI - Pacientes com tumores Her2- para definir adjuvância com olaparib - Tumores triplo negativo - CLI com HF de câncer gástrico difuso - Pacientes masculino - ≥ 1 parente próximo com oom câncer de mama masculino - Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família. 		<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 familiares próximos com câncer de mama - ≥ 50 anos; - ≥ 1 familiar próximo com câncer de ovário, trompa ou ovário; - ≥ 2 familiar es próximos com câncer de pâncreas ou câncer de próstata Gleason ≥ 7; - câncer de mama masculino; - ≥ 1 parente próximo com com câncer de mama masculino Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família. 		<p>Qualquer idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - câncer de mama masculino; - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama ≥ 50 anos; - ≥ 1 parente próximo com câncer de mama masculino, câncer de ovário, câncer de ovário, câncer de próstata ou câncer de pâncreas; - ≥ 2 parente próximo com câncer de mama em qualquer idade; - Mutação conhecida em um gene de susceptibilidade dentro da família.

Tabela 1: Diretrizes de indicação de testagem genética de pacientes com câncer de mama de acordo com a idade ao diagnóstico.

DISCUSSÃO

A idade de corte para testagem genética para síndromes hereditárias de predisposição de pacientes com câncer de mama é um importante fator na sensibilidade destes exames. Aumentar a idade de corte aumenta a sensibilidade e a identificação de VP.

O aumento da taxa de diagnóstico é de suma importância uma vez que o não diagnóstico de uma VP germinativa pode impactar na avaliação do risco de recidiva ipsilateral e de tumores

contralaterais. A identificação de VP é essencial para a definição da melhor terapia cirúrgica (mastectomia vs cirurgia conservadora) e avaliação da indicação de mastectomia contralateral profilática. As pacientes precisam ser aconselhadas a tomar decisões ao serem informadas sobre mastectomia contralateral, guiadas pela expectativa de vida de seu tumor índice.

Além de guiar a abordagem cirúrgica, o não diagnóstico de uma VP pode acarretar em omissão de terapia sistêmica paliativa e adjuvante com PARPi, o que pode levar à piora do prognóstico das pacientes.

A identificação de uma paciente (caso index) com VP germinativa ativa a testagem em cascata, o que impacta diretamente na morbimortalidade por câncer de mama de familiares não afetados por câncer de mama.

Existem diversas variações entre as diretrizes atuais quanto ao corte para testagem universal de pacientes com câncer de mama. A avaliação de pacientes com diagnóstico de câncer de mama <45 anos já é indicada pelo NCCN, SBM e por consórcio de pesquisadores brasileiros. Para melhor manejo destas mulheres, é preciso criar estratégias públicas de acesso à testagem genética no Brasil pelo SUS, bem como promover atualização nas indicações cobertas pela ANS.

CONCLUSÃO

Sim. Todas as pacientes diagnosticadas com câncer de mama ≤ 45 anos devem ser referenciadas para aconselhamento e testagem genética.

INDICAÇÃO DE TESTE GENÉTICO EM MULHERES JOVENS

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **88,9% Sim | 11,1% Não**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **90,4% SIM | 9,6% NÃO**

Bibliografia:

-Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Mar 03;

A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 04;

-Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Global Oncology*. 2020 Mar 10;

-Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Annals of Surgical Oncology*. 2019 Jul 24;

-Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 1.2022. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2021 Ago 11.

AS ASSINATURAS GENÉTICAS ESTÃO INDICADAS EM MULHERES ABAIXO DE 40 ANOS?

Giuliano M. Duarte

*Doutorado em Tocoginecologia com área de concentração em Mastologia pela UNICAMP
Mastologista do Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti -CAISM - UNICAMP
Mastologista associado da Clínica FEMME Campinas*

Priscila Marshall

*Mestrado em Tocoginecologia com área de concentração em Mastologia pela UNICAMP
Residência médica em Mastologia pela UNICAMP
Mastologista associado da Clínica FEMME Campinas*

Introdução e definições

Mulheres jovens (<40 anos) representam em torno de 4 a 15% do total dos casos de câncer de mama. Frequentemente, apresentam tumores mais agressivos e diagnosticados tardiamente, já que estão fora da faixa etária de rastreamento. Devido ao pior prognóstico, comparado às mulheres mais idosas, há uma tendência em receberem tratamentos mais agressivos, baseados principalmente no uso de quimioterapia. Entretanto, sabemos que o tratamento citotóxico traz um grande impacto na qualidade de vida das jovens, levando à infertilidade, falência ovariana, sintomas de menopausa, alteração na sexualidade, além dos eventos adversos inerentes ao quimioterápico. Dessa forma, o uso das Assinaturas Genéticas pode ser uma ferramenta auxiliar na indicação da necessidade de tal terapia nesse grupo de pacientes.

O uso de Assinaturas Genéticas no câncer de mama tem como objetivos fundamentais a informação prognóstica e a predição do benefício da quimioterapia. Na prática clínica, a solicitação das assinaturas auxilia na decisão de oferecer ou não quimioterapia a pacientes com câncer de mama do tipo Luminal, já que pacientes com tumores HER-2 e triplos negativos, na sua grande maioria, receberão o tratamento quimioterápico. Contudo, sua aplicabilidade em mulheres abaixo de 40 anos tem gerado grandes controvérsias.

As principais assinaturas genéticas disponíveis no mercado são: Oncotype DX (21 genes), MammaPrint (71 genes), Prosigna (50 genes), EndoPredict (12 genes) e Breast Cancer Index (BCI). Todas demonstraram, em estudos retrospectivos, trazer informação prognóstica em mulheres com câncer de mama. Contudo, somente as duas primeiras foram estudadas em ensaios clínicos prospectivos randomizados (Nível 1 de evidência), comparando grupos que usaram ou não

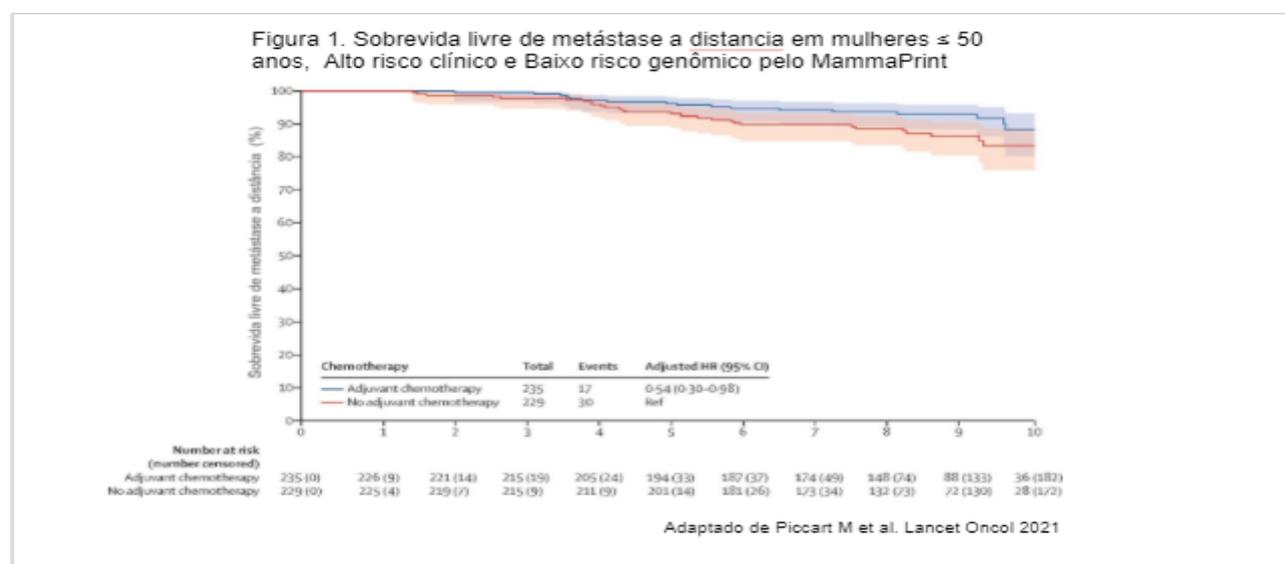
quimioterapia adjuvante. A seguir, discutiremos tais ensaios clínicos, tentando extrair o que foi avaliado em mulheres jovens.

Revisão da Literatura

O estudo MINDACT recrutou 6.693 mulheres com câncer de mama inicial, incluindo pacientes HER-2 positivos, triplo negativos e com linfonodos positivos. As pacientes foram categorizadas em 4 grupos com base no risco clínico (dado pelo Adjuvant! Online) e no risco genômico (dado pelo MammaPrint) em: 1) baixos riscos clínico/genômico, 2) altos riscos clínico/genômico, 3) baixo risco clínico e alto risco genômico, 4) alto risco clínico e baixo risco genômico. O primeiro grupo recebeu endocrinoterapia sem quimioterapia, o segundo recebeu quimioterapia e os grupos de riscos discordantes foram randomizados para receber ou não quimioterapia.

Com seguimento médio de 5 anos, os dados apresentados numa primeira publicação em 2016 mostraram não haver benefício no tratamento citotóxico nos grupos de riscos discordantes. Diante disso, podemos concluir que não há indicação da solicitação da assinatura de 71 genes para pacientes com baixo risco clínico. Importante salientar que, atualmente, o site Adjuvant! Online não está mais disponível para definição do risco clínico, conforme usado no trial. No entanto, foi apresentada uma forma prática para classificação do risco clínico baseada no status de axila, tamanho do tumor e grau histológico. Dessa forma, considera-se de alto risco clínico todas as pacientes com linfonodo positivo (exceto grau 1 e tumor <2cm) e pacientes com linfonodo negativo quando tem tumor >3cm e grau 1, tumor >2cm e grau 2 e tumor >1cm e grau 3.

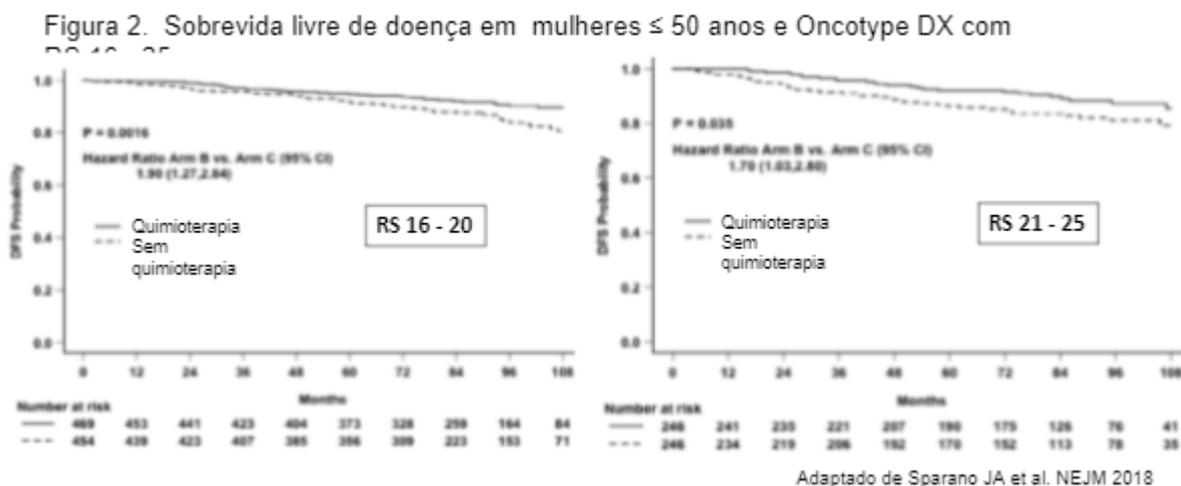
Em 2021, foi publicada uma atualização do MINDACT após 8 anos de seguimento juntamente com uma análise exploratória por idade. Os resultados confirmaram não haver benefício da quimioterapia nos grupos de riscos discordantes na população geral do estudo. Porém, nas mulheres com 50 anos ou menos, alto risco clínico e baixo risco genômico houve uma melhor sobrevida livre de metástase a distância naquelas que receberam quimioterapia (Figura 1).



O benefício começou a ser demonstrado a partir do 4º ano de seguimento e isso fez os autores levantarem a hipótese de que a ação da quimioterapia não seria somente citotóxica, mas também promotora de uma falência ovariana precoce e, assim, agiria potencializando a endocrinoterapia.

O estudo TAILORx incluiu 9.719 mulheres com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, com axila negativa e que realizaram o Oncotype DX para determinação do Recurrence Score (RS). As pacientes foram classificadas em 3 grupos baseado no RS: ≤ 10 – risco baixo; 11-25 – risco intermediário; e ≥ 26 – risco alto. Receberam apenas endocrinoterapia as pacientes de risco baixo e quimioendocrinoterapia as de risco alto. O grupo intermediário foi randomizado para receber ou não quimioterapia, além da endocrinoterapia.

Uma primeira publicação em 2015 apresentou os dados do grupo com RS ≤ 10 mostrando excelentes taxas de sobrevida global (98% após 5 anos). Em 2018, foram publicados os dados do grupo com RS intermediário, mostrando não haver benefício da quimioterapia com 8 anos de seguimento. Contudo, quando realizada uma análise por faixas de RS, a quimioterapia demonstrou menores taxas de recorrência nas mulheres ≤ 50 anos com RS entre 16-20 e acentuadamente entre 21-25 (Figura 2).



Dessa forma, os autores não recomendam deixar de oferecer tratamento citotóxico para esse subgrupo.

Em 2019, uma nova publicação do TAILORx trouxe uma análise dos dados incorporando o risco clínico (o mesmo usado no MINDACT) ao RS. Foi verificado que o risco clínico adicionou informação prognóstica ao RS, mas não foi preditivo do benefício da quimioterapia. Em mulheres ≤ 50 anos com RS intermediário, o uso ou não de quimioterapia foi associado à taxa de recorrência a distância em 9 anos similar quando o risco clínico era baixo (3.9% x 4.7%, respectivamente), porém

a taxa de recorrência a distância foi menor no grupo que recebeu quimioterapia quando risco clínico era alto (6.1% x 12.6%, respectivamente). Um outro dado importante foi que as pacientes jovens com ≤ 50 anos e RS ≤ 10 tiveram taxas de recorrências muito baixas (1.8%) em 9 anos, independentemente do risco clínico.

O estudo RxPONDER recrutou mulheres com câncer de mama, receptor hormonal positivo, HER-2 negativo e axila comprometida (1 a 3 linfonodos). Foi usado o Oncotype DX, 5.015 tinham RS ≤ 25 e foram randomizadas em 2 grupos: endocrinoterapia ou quimioendocrinoterapia. Os resultados iniciais foram apresentados recentemente após seguimento de 5 anos. Observou-se que a sobrevida livre de doença invasiva foi semelhante com ou sem quimioterapia nas mulheres pós-menopausa. No entanto, nas pacientes pré-menopausa, que na sua maioria são ≤ 50 anos, a sobrevida foi menor usando quimioterapia (Tabela 1).

Tabela 1. Sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos em mulheres com câncer de mama linfonodo positivo (1 a 3) e Oncotype DX com RS ≤ 25

	Quimioterapia + Endocrinoterapia	Endocrinoterapia	HR (95% IC)	<i>p</i>
Pós-menopausa	91.9%	91.6%	0.97 (0.78–1.22)	0.82
Pré-menopausa	94.2%	89.0%	0.54 (0.38–0.76)	0.00004

Adaptado de Kalinsky K et al. SABCS 2020

O benefício da terapia citotóxica foi mais acentuado em pacientes pré-menopausa com RS entre 14-25 quando comparada às com RS 0-13 (6.2% x 3.9%, respectivamente).

No RxPONDER apenas uma minoria das pacientes pré-menopausa recebeu supressão ovariana, e o questionamento que fica é se uma endocrinoterapia otimizada teria o mesmo resultado que a quimioterapia nesta população. O fato é que a quimioterapia trouxe benefício e, assim, em mulheres na pré-menopausa com linfonodos positivos, talvez o Oncotype DX não seja útil na prática clínica.

Discussão

O MINDACT, TAILORx e RxPONDER trouxeram evidências fortes do papel do MammaPrint e Oncotype DX como ferramenta útil para auxiliar na decisão da indicação de quimioterapia adjuvante. Por outro lado, as avaliações por idades destes trials não foram pré-planejadas, o que dificulta o poder de análise por incluir um número pequeno de casos em cada subgrupo. De fato, no TAILORx apenas

4.6% das mulheres tinham menos que 40 anos e no MINDACT apenas 1.8% tinham menos que 35 anos. Portanto, as pacientes jovens foram sub-representadas nos ensaios clínicos e analisadas conjuntamente às mulheres de 40 a 50 anos.

Sabemos que mulheres <40 anos têm um comportamento diferente das entre 40-50 anos, principalmente no que diz respeito às incidências de falência ovariana causada pela quimioterapia. Dados mostram que as mais jovens têm taxas de amenorreia de 6 a 10% comparadas com 40 a 50% das mais velhas. Isso pode ter influenciado nos resultados dos estudos no que tange ao benefício da quimioterapia, tendo um efeito causador de supressão ovariana. Isso fica evidente numa análise do TAILORx, que mostra que em mulheres com RS entre 16-25, o benefício da quimioterapia na taxa de recorrência foi demonstrado em pacientes pré-menopausa entre 46-50 anos (que normalmente têm falência ovariana após quimioterapia) e não nas <40 anos (que normalmente não têm falência ovariana).

A falta de uma análise específica para as mulheres com menos de 40 anos nos ensaios clínicos e o número limitado de pacientes incluídos nesta faixa etária gera uma insegurança na indicação das Assinaturas Genéticas nas jovens. Porém, estabelecer que tais assinaturas não estão indicadas para este subgrupo implica definir que somente através do risco clínico e estudo imuno-histoquímico do tumor é possível selecionar com segurança as pacientes com tumores luminais que se beneficiarão da quimioterapia adjuvante. Devido ao fato de as pacientes apresentarem um prognóstico reservado, uma grande parcela receberá o tratamento quimioterápico talvez sem ter o benefício esperado.

Nos tempos de medicina de precisão, talvez as assinaturas genéticas possam trazer um refinamento na tomada de decisão também para as mulheres jovens. Diante disso, precisamos basicamente extrair os conceitos gerados pelos estudos a fim de selecionar para qual paciente indicar e qual assinatura solicitar.

O primeiro conceito é que as mulheres jovens com linfonodos positivos não têm indicação da realização de Assinaturas Genéticas. O MINDACT e o RxPONDER mostraram o benefício da quimioterapia no subgrupo em questão. Todavia, fica a dúvida se a quimioterapia teria o mesmo efeito de uma endocrinoterapia otimizada com supressão ovariana.

Um segundo conceito é que o MammaPrint tem valor clínico prático limitado nas mulheres com menos de 40 anos, já que no MINDACT as pacientes de baixo risco clínico não tiveram benefício de quimioterapia e nas de alto risco clínico com <50 anos o tratamento citotóxico trouxe vantagem.

Por fim, o Oncotype DX pode ser indicado em mulheres jovens com câncer de mama luminal e axila negativa pois, em conjunto com risco clínico, talvez auxilie na decisão terapêutica. Nasqueles pacientes com dúvidas na indicação de quimioterapia adjuvante um RS ≤ 15 e acentuadamente nas com RS ≤ 10 , provavelmente não terão benefício do tratamento.

Conclusão

As Assinaturas Genéticas estão indicadas em mulheres abaixo de 40 anos?

AS ASSINATURAS GENÉTICAS ESTÃO INDICADAS EM MULHERES ABAIXO DE 40 ANOS?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM

Votação dos painelistas: **80% SIM | 20% NÃO**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **83,3% Sim | 16,7% Não**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **78,1% SIM | 21,9% NÃO**

Bibliografia:

-Cardoso F et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-729.

-Piccart M et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer: updated results of phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2022; 22:476-488.

-Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2005-2014.

-Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-121.

-Sparano JA et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:2395-2405.

-Kalinsky K et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2020 abstract GS3-00*.

O TRATAMENTO ADJUVANTE DEVE SER DIFERENTE NA MULHER JOVEM?

Laura Testa

Médico Associado da Clínica Onco Star

Membro Titular da Oncologia D'Or

Médico do Corpo Clínico do Hospital São Luiz Itaim – Rede D'Or

Chefe do Grupo de Mama do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

Doutorado e Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Quando cuidamos de mulheres jovens com câncer de mama (CM) temos que ter em mente algumas particularidades, como o desejo reprodutivo, a maior frequência de alterações genéticas hereditárias e o impacto social desse diagnóstico. Mas talvez o que mais nos preocupa é que o prognóstico destas mulheres é sensivelmente pior que o das mulheres com mais idade.

Idade como fator prognóstico

Dividimos o câncer de mama em jovens em MUITO JOVENS (<35 anos) e JOVENS (<40 anos) pois estes são pontos de inflexão de prognóstico observados de longa data.

VOL 341: APRIL 24, 1993

THE LANCET

1041

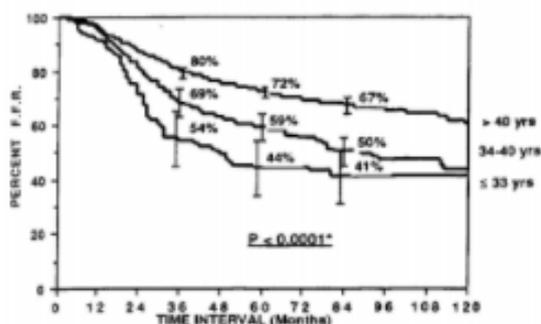


Fig 2—Kaplan-Meier estimates of probability of freedom from relapse (FFR, local or distant).

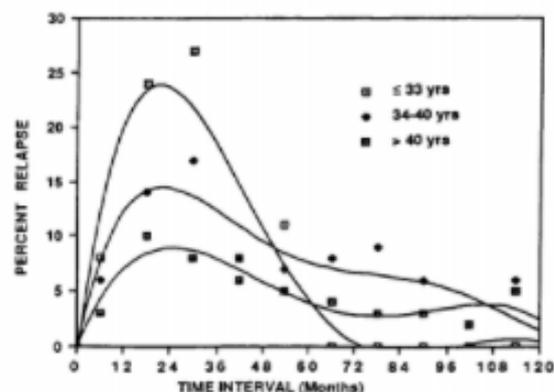


Fig 3—Smoothed yearly hazards plots and local or distant relapse rates.

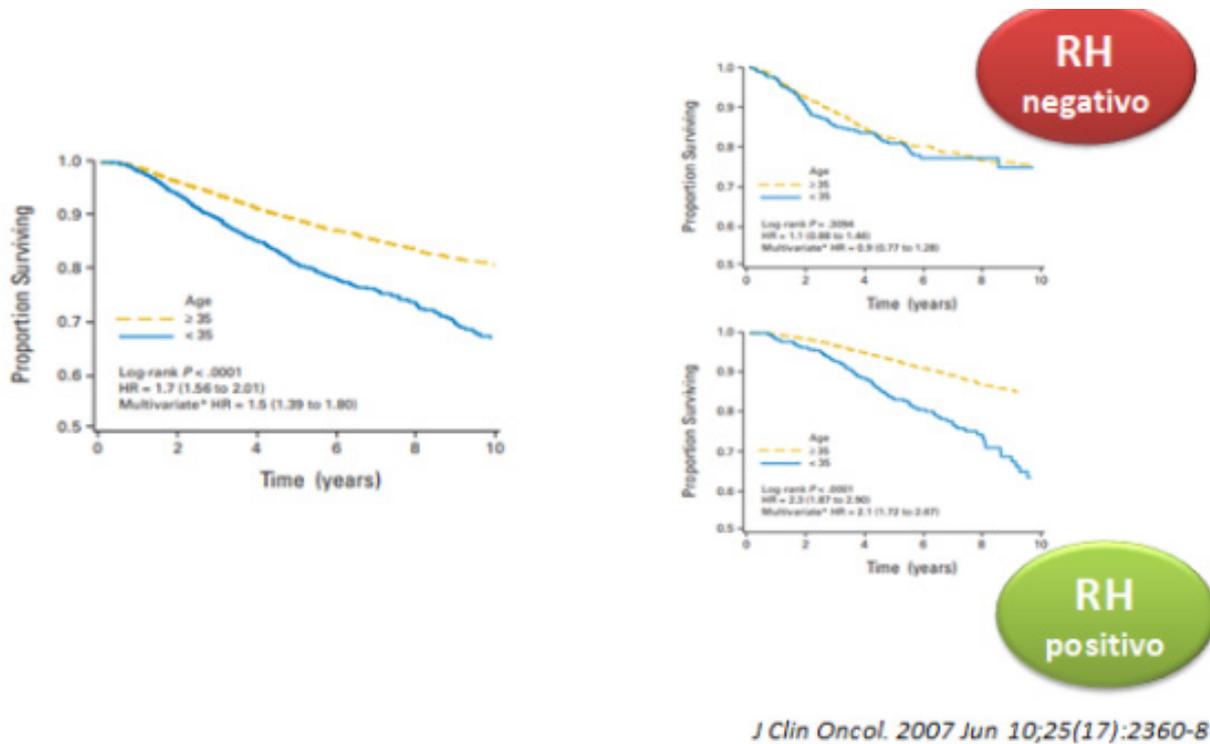
Lancet. 1993 Apr 24;341(8852):1039-43. doi: 10.1016/0140-6736(93)92407-k. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma

Seria este prognóstico pior por um estadiamento clínico mais avançado ao diagnóstico (pela ausência de rastreamento nesta faixa etária)? Ou pela maior frequência de subtipos imunofenotípicos mais agressivos?

Receptores hormonais como fator prognóstico em mulheres jovens

Num estudo mais recente com quase 10.000 mulheres <50 anos, novamente

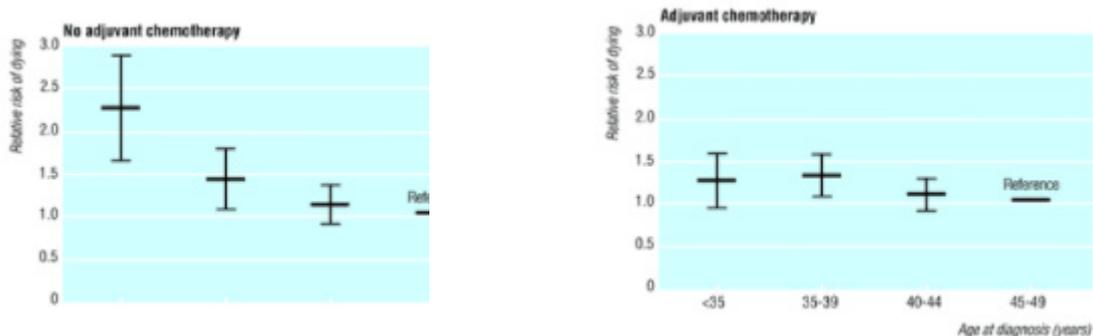
vimos um pior prognóstico associado à idade, e, sim, elas tinham estádios mais avançados. Porém, na análise multivariada o fator mais importante foi a presença de receptores hormonais, mostrando que talvez os subtipos HER-2 puro e triplo negativos já tenham no seu subtipo o fator prognóstico mais importante, independente da idade. Para estas mulheres talvez o tratamento adjuvante com quimioterapia e agentes anti-HER-2 deva ser o mesmo das mulheres com mais idade.



Como então melhorar o prognóstico destas pacientes jovens com doença com receptores hormonais positivos (RH+)? Precisaríamos de mais quimioterapia? Ou de bloqueio hormonal mais intenso?

Quimioterapia em mulheres jovens

Desde os anos 2000 com o NSABP B20 mostrando benefício de quimioterapia mesmo em pacientes RH+ com linfonodos negativos, vimos aumento de agentes citotóxicos no cenário adjuvante. Nesta mesma época constatou-se que as pacientes jovens que recebiam quimioterapia pareciam ter um prognóstico semelhante ao das mulheres com mais de 45 anos.

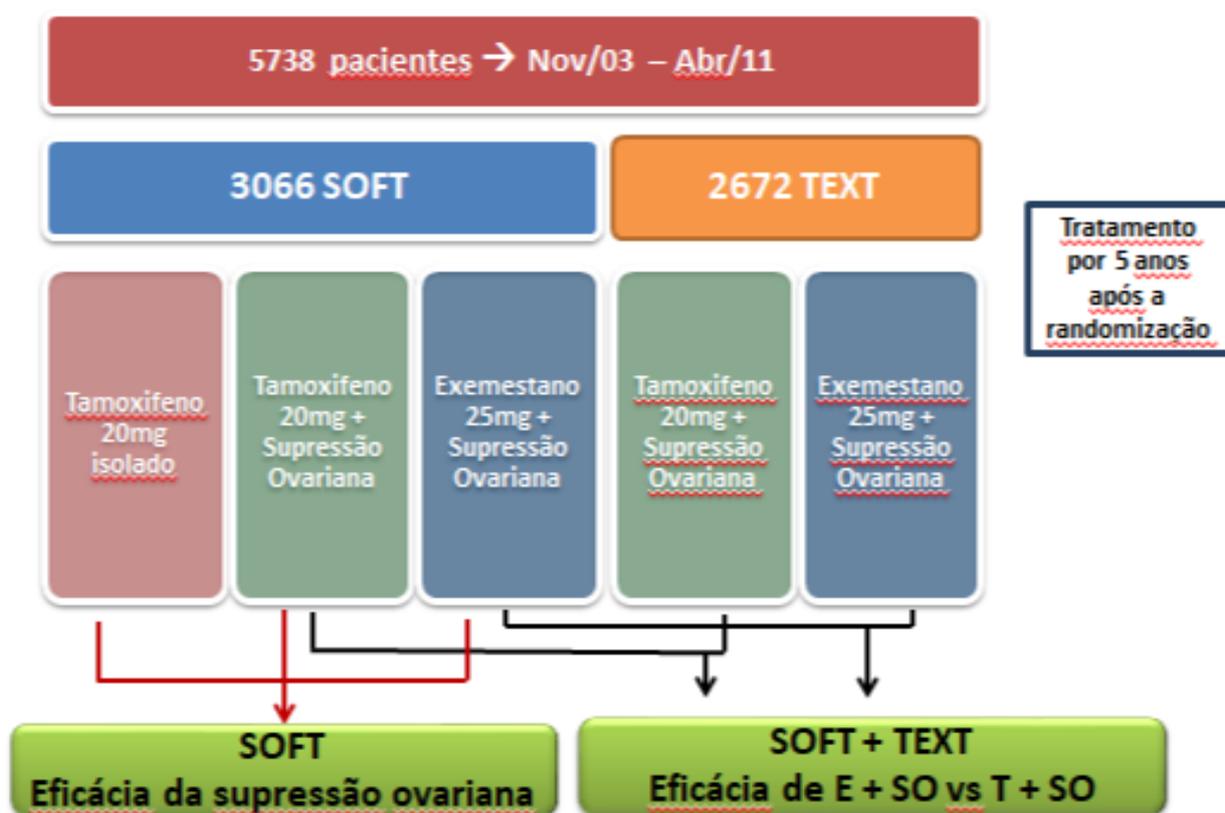


Desta forma, mais e mais pacientes passaram a receber quimioterapia independente de terem estádios iniciais ou subtipos fenotípicos favoráveis. Isto acabou levando ao desenvolvimento de assinaturas genômicas com o intuito de identificar pacientes em que a quimioterapia não teria impacto na redução de risco de recorrência. A pouca representatividade das mulheres jovens nos estudos iniciais destas ferramentas perpetuou a maior prescrição de quimioterapia nestas pacientes.

Dados prospectivos mais recentes abordados na pergunta sobre testes genômicos mostram que é possível utilizar assinaturas para diminuir a prescrição de quimioterapia para algumas destas pacientes, especialmente as com linfonodos negativos.

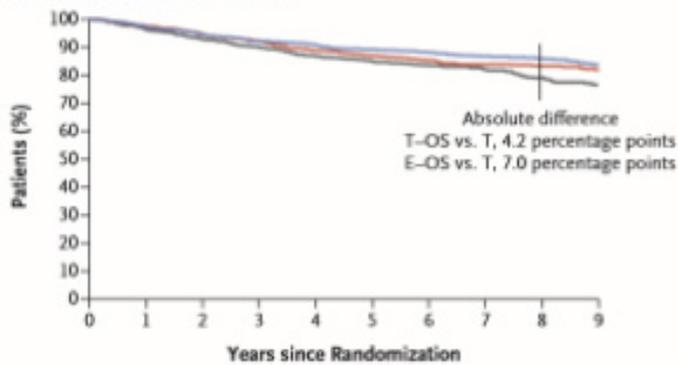
Endocrinoterapia em mulheres jovens

Tamoxifeno manteve-se como padrão em mulheres na pré-menopausa até o resultado combinado dos estudos SOFT e TEXT que mostraram superioridade da adição de supressão ovariana.



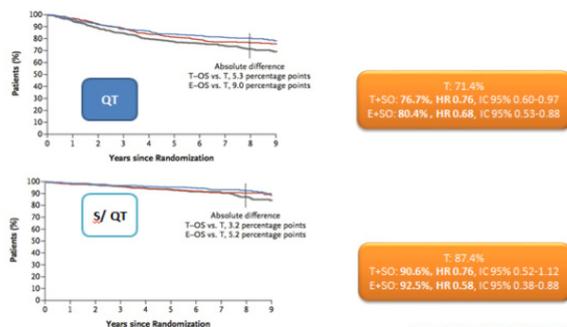
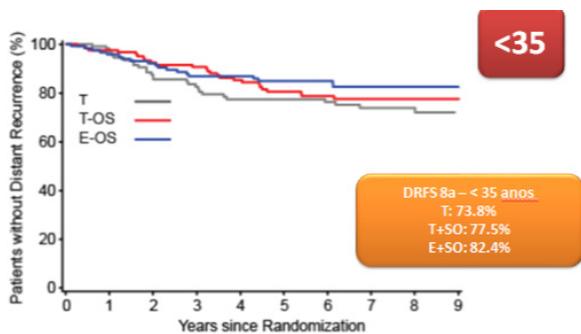
O resultado global mostrou um benefício absoluto, em 8 anos, de 7% de redução de risco de recorrência.

A Disease-free Survival in All Patients



SLD 8anos
 T: 78.9%
 T+SO: 83.2%, HR 0.76, IC 95% 0.62-0.93
 E+SO: 85.9%, HR 0.65, IC 95% 0.53-0.81

Duas análises de subgrupo foram pré-planejadas: por uso de quimioterapia e pacientes <35 anos.



N Engl J Med 2018; 379:122-137

Desta forma, o uso da supressão ovariana adicionou benefício mesmo naquelas que receberam quimioterapia e naquelas muito jovens. Este é o principal ponto onde o tratamento adjuvante deve ser SIM diferente nas mulheres jovens.

O TRATAMENTO ADJUVANTE DEVE SER DIFERENTE NA MULHER JOVEM?

OPINIÃO DA REVISORA: SIM

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico SBM-SP: **61,1% Não | 38,9% Sim**

Opinião Dos Sócios SBM-SP: **58,9% NÃO | 41,1% SIM**