

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA REGIONAL SÃO PAULO

FONTE DE INFORMAÇÕES CONFIÁVEIS E IMPORTANTES
PARA OS PROFISSIONAIS DA MASTOLOGIA

REUNIÃO 6 - 2021



Sociedade Brasileira de
Mastologia
REGIONAL SÃO PAULO

- 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:

GENÉTICA E ALTO RISCO

APOIO INSTITUCIONAL



A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e P53?

Renato Cagnacci

Página 4

O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em em mulheres com mutações de alta penetrância?

João Bosco Ramos Borges

Página 8

Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral?

Rodrigo Gonçalves

Página 19

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

GENÉTICA E ALTO RISCO

Marcelo Madeira

Professor Associado da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein; Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo; Mestre e Doutor em Ciências pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Carolina Valadares

Título de especialista em mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia. Título de especialista em mamografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, Sociedade Brasileira de Mastologia e Febrasgo. Membro do Corpo Clínico da Santa Casa de Belo Horizonte, Redimasto e Biocor Instituto. Mestrado em andamento no programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Certamente o futuro do enfrentamento ao câncer de mama passa pela avaliação personalizada com a identificação das pessoas que são portadoras de mutações ou de riscos hereditários, para que se possa tomar as melhores decisões de prevenção e tratamento.

Desde a descoberta dos genes BRCA1 e BRCA2, há mais de duas décadas, o conhecimento a respeito dos mecanismos da biologia e predisposição genética ao câncer de mama tem crescido de forma exponencial. Foram identificados novos genes que apresentam variantes patogênicas, causando aumento do risco da doença. Além disso, polimorfismos de nucleotídeo (SNPs) que modificam o risco de câncer de mama em indivíduos com mutações BRCA1/2 são agora conhecidos.

Análises multifatoriais e estudos familiares também foram desenvolvidos para validar genes, classificar as variantes de significado desconhecido (VUS) e medir a magnitude do risco conferida por variantes patogênicas conhecidas. Foram descobertos SNPs de baixo risco que podem ser incorporados em modelos de predição para melhorar a identificação de mulheres com risco de câncer de mama na população geral.

No entanto, ainda temos muito mais dúvidas do que certezas quando o assunto é alto risco e genética do câncer de mama. A próxima década promete elucidar ainda mais os aspectos da redução de risco do câncer de mama. O conhecimento mais aprofundado dos mecanismos da biologia do câncer propiciará também tratamentos mais eficazes e cuidados mais personalizados e precisos.

Alguns destes temas atuais e mesmo polêmicos foram explorados e discutidos em nossa reunião de consenso do dia 25/11/2021. Na ocasião, contamos com a contribuição de mastologistas, oncologistas e geneticistas elaborando diretrizes fundamentadas nas melhores evidências da literatura atual. Os textos a seguir resumem a revisão da literatura realizada por estes proeminentes autores para responder uma pergunta objetiva para cada questão levantada:

- A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e P53? **(Dr. Renato Cagnacci)**
- O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância? **(Dr. João Bosco Ramos Borges)**
- Mulheres com alto risco familiar para carcinoma de mama e painel genético negativo devem ser submetidas a cirurgia profilática? **(Dr. Lincon Mori)**
- O escore poligênico deve determinar conduta clínica? **(Dr. José Cláudio Casali)**
- Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral? **(Dr. Rodrigo Gonçalves)**

por anos foi realizada e passou a não ser mais empregada, nos dias de hoje retorna como opção em algumas situações. A adenectomia, que é uma mastectomia modificada, será que deverá ser conduzida na adjuvância de forma diferente sob o ponto de vista oncológico, pois há preservação do complexo aréolo-papilar? Os implantes quando expostos não são necessariamente sinônimos de infecção, e desta forma questiona-se a remoção obrigatória dos mesmos, o que se acreditava ser mandatório. As matrizes são novas tecnologias que podem trazer benefícios no cenário da reconstrução mamária, dentre elas a redução da contratatura capsular, mas, como tudo que é novo, precisa ser avaliada com critérios. Em relação à síndrome ASIA, devemos nos preocupar? Trata-se realmente de uma real doença associada a implantes?

Esses são temas atuais e que foram apresentados e discutidos em nossa reunião de consenso.

AS QUESTÕES SELECIONADAS E OS PARTICIPANTES FORAM:

Coordenação: Fábio Bagnoli

Moderação: Karina Lima

1. A reconstrução mamária pré-peitoral é a primeira escolha da reconstrução? **José Francisco Rinaldi**
2. A radioterapia pós-adenectomia deve seguir as mesmas diretrizes da mastectomia convencional? **Ricardo da Costa Pinto**
3. Implante exposto é necessário sempre ser removido? **Ivo Carelli Filho**
4. Matrizes são alternativas para reduzir importantes contraturas capsulares? **Fabrício Palermo Brenelli**
5. Paciente com suspeita de Síndrome ASIA é necessário remover o implante? **Vilmar Marques de Oliveira**

Bibliografia:

1. Audretsch W, Kolotas C, Rezai M et al. Oncoplastic surgery in breast conserving therapy and flap supported operability. Presented at the Annual Symposium on Breast Surgery and Body Contouring, Santa Fe, New Mexico, Aug 1993.
2. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C et al. Oncoplastic surgery: target volume reduction (BCT mastopexy), lumpectomy reconstruction (BCT reconstruction), and flap supported operability in breast cancer. Proceedings of the Second European Congress of Senology, Vienna, Austria, Oct 1994; Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1994.
3. Rainsbury RM. Surgery Insight: oncoplastic breast-conserving reconstruction – indications, benefits, choices and outcomes. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Nov; 4(11):657-64.
4. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg.* 2014 Feb;72(2):145-9.
5. Kosasih S, Tayeh S, Mokbel K, Kasem A. Is oncoplastic breast conserving surgery oncologically safe? A metaanalysis of 18,103 patients. *Am J Surg.* 2020 Aug;220(2):385-392.
6. Tansini I. *Gazetta Medica Italiana* 1906; 57:141. / Maxwell GP. *Plast Reconstr Surg* 65:686-692,1980.
7. NCCN 2021 - <https://www.nccn.org>

A MASTECTOMIA PROFILÁTICA DEVE SER REALIZADA EM PACIENTES COM MUTAÇÃO DE PALB2 E TP53?

Renato Cagnacci Neto

Mastologista do Centro de Referência da Mama do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Mestre em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (SP); Vice-coordenador da Residência de Mastologia do A.C. Camargo Cancer Center (SP)

Fabiana Baroni Alves Makdissi

Mastologista, Head do Centro de Referência da Mama do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Doutora em Oncologia pela FMUSP (SP); Membro da Academia Brasileira de Medicina de Reabilitação e Academia Brasileira de Mastologia

José Cláudio Casali da Rocha

Head do Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center (SP); Doutor em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (SP); Pós-doutor em Farmacogenética pelo St. Jude Children's Hospital (EUA); membro da Sociedade Brasileira de Mastologia

Allyne Queiroz Carneiro Cagnacci

Oncologista Clínica, Chefe do Departamento de Oncogenética do Centro de Oncologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (SP); Médica do Departamento de Câncer Hereditário do ICESP (SP); Membro do Clinical Cancer Genomics Community of Practice do City of Hope Cancer Center (EUA)

Introdução

O câncer de mama é uma doença que afeta principalmente mulheres de maneira esporádica, porém em torno de 5 a 10% dos casos ocorrem em pacientes portadoras de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. O conhecimento científico sobre pacientes com essas condições vem crescendo exponencialmente nas últimas décadas, porém com uma concentração de dados e estudos nas mutações dos genes BRCA, os primeiros a serem estudados. Com a popularização dos painéis multigênicos na última década, entretanto, observamos progressiva importância de outros genes de alta e moderada penetrância, tais como TP53, ATM, CHEK2, CDH1 e PALB2. Neste texto discutiremos os genes PALB2 e TP53, assim como a indicação de mastectomia bilateral redutora de risco (MBRR) e mastectomia contralateral profilática (MCP) em portadoras destas mutações.

Revisão da literatura

PALB2

O gene PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) foi associado ao câncer de mama pela primeira vez em 2007, sendo incluído nos painéis multigênicos a partir de 2012. Este cresceu muito em importância recentemente graças a publicações que compararam seu risco de câncer ao da mutação do gene BRCA2, sendo reclassificado como gene de alto risco para câncer de mama pelo American College of Medical Genetics and Genomics e diversos outros consensos pelo mundo. Boa parte dos dados mais atuais sobre PALB2 vêm de um estudo multicêntrico publicado em 2020, o qual acompanhou uma coorte de 524 famílias portadoras desta mutação. Neste observou-se um risco de 53% de desenvolvimento de câncer de mama até os 80 anos de idade (risco relativo em torno de 7.18 para nascidas entre 1950 a 1959, com valores maiores em mulheres mais jovens). Este resultado (risco relativo >5) fez com que muitos centros reclassificassem a mutação PALB2 como de alto risco para câncer de mama. Antes de

2020, a mutação PALB2 era considerada de moderado risco, pois estudos retrospectivos prévios na literatura mostravam risco relativo menor, variando de 3.83 a 5.02.

A literatura consistentemente mostra que diversos fatores influenciam no risco de câncer de mama para portadores da mutação, como história familiar e fatores ambientais/epigenéticos. Na primeira coorte citada, por exemplo, observou-se um risco de 52% de câncer de mama para mulheres sem histórico familiar de câncer (sem mãe afetada por câncer de mama até os 50 anos e avó materna afetada até os 70 anos) versus um risco de 76% para mulheres com essas familiares afetadas por câncer. Considerando as influências externas no risco de desenvolvimento de neoplasia maligna de mama, atualizou-se a calculadora de risco BOADICEA para CanRisk-BOADICEA, que atualmente é capaz de estimar o risco de câncer em pacientes portadores da mutação PALB2 e é sugerida por vários consensos na tomada de decisão para estas pacientes. Não temos dados definitivos quanto ao risco de câncer em mama contralateral, apenas a estimativa de 10% de risco cumulativo em 5 anos, advindo de uma única coorte na literatura médica com 116 pacientes mutadas. Em relação aos subtipos moleculares do câncer de mama não há clara correlação desta mutação genética com subtipo específico, apenas o relato de maior ocorrência de tumores triplo negativos em uma mutação fundadora finlandesa. Finalmente, em relação ao prognóstico, a literatura relata pior prognóstico em pacientes portadoras de mutação PALB2, porém novamente proveniente de dados escassos, observacionais e com os habituais vieses associados; fato que não nos permite tomar conclusões definitivas. O principal estudo diretamente relacionado ao prognóstico é uma coorte polonesa de 116 pacientes com câncer de mama e mutação PALB2, demonstrando sobrevida global em 10 anos de 48% para pacientes mutadas versus 75% em não-mutadas. Baseado nos riscos discutidos previamente, a NCCN® (v1.2022), ASCO/ASTRO/SSO (2020) e o American College of Medical Genetics and Genomics (2021) sugerem:

- Discutir com paciente MBRR (pacientes sem câncer)
- Discutir com paciente MCP (pacientes com câncer)

TP53

O TP53 é um gene crucial na supressão de tumores, sendo denominado o “guardião do genoma”. Sua mutação germinativa foi descrita pela primeira vez em 1969 por Li e Fraumeni, ao observarem quatro famílias com casos de sarcoma na infância. É uma síndrome rara, estima-se que afeta entre 1 em 5.000 pessoas até 1 em 20.000 pessoas. No Brasil temos a mutação fundadora p.R337H, com incidência estimada em 0,3% da população do Sul e Sudeste do país. A maior parte dos dados sobre síndrome de Li-Fraumeni são referentes à síndrome clássica, a primeira descrita. A prevalência aumenta quanto mais jovem a paciente, sendo estimada em 5 a 8% dos casos de câncer de mama em mulheres com menos de 30 anos de idade e sem mutação BRCA detectada. Portadores desta síndrome podem ser acometidos por um vasto espectro de tumores associados. De acordo com dados da IARC-OMS o câncer de mama é o mais frequente na síndrome clássica (29.5%), seguido de sarcomas de partes moles (12.7%), cérebro (12%), adrenal (10%), ossos (9%) e outros. A ocorrência de múltiplos tumores primários em um mesmo paciente é significativa, em torno de 15% para um segundo primário e 4% para um terceiro primário. Devido a este fato, a sobrevida livre de câncer (de qualquer tipo) decresce com a idade; em mulheres com a síndrome clássica esta é estimada em 65% aos 30 anos, 33% aos 45 anos e 2.9% aos 60 anos. A penetrância para câncer de mama é alta na síndrome clássica, em torno de 85% aos 60 anos de idade, de acordo com dados do National Cancer Institute, sendo que o risco inicia-se

no fim da adolescência e atinge seu pico aos 40 anos de idade. Pequenas coortes de pacientes com TP53 mutado (síndrome clássica) e câncer de mama relatam uma alta frequência tumores luminais e HER2 positivos, sendo em torno de 80% dos casos RH positivos e 63% dos casos HER2 positivos. Entretanto, não temos dados específicos de pior prognóstico no câncer de mama em pacientes com mutação TP53 devido à superposição da mortalidade de outros tumores primários.

A mutação fundadora brasileira p.R337H, entretanto, tem especial importância para os mastologistas brasileiros. Esta tem comportamento e espectro de tumores diferentes da síndrome clássica, frequentemente não preenchendo os critérios para esta. É considerada a única mutação fundadora para síndrome de Li-Fraumeni e praticamente não ocorre fora do Brasil. Em relação ao câncer de mama, a mutação p.R337H apresenta várias características diferentes da síndrome clássica. Apesar de ser o tumor mais comum em pacientes adultos, assim como na síndrome clássica, a penetrância é menor, em torno de 50%, além de ocorrer mais tardiamente, em média aos 42 anos de idade (versus 30 anos da síndrome clássica). Em pacientes p.R337H também foi observada menor incidência de tumores HER2 positivos, mais casos de bilateralidade (em torno de 50%) e associação com alguns casos de tumores phyllodes. Devemos ressaltar, entretanto, que o número pequeno de famílias observadas não permite tirar conclusões definitivas quanto às estimativas previamente citadas.

Finalmente, pequenos estudos observacionais relataram ocorrência de tumores radioinduzidos em pacientes mutadas submetidas à radioterapia terapêutica: o estudo de Heymann et al. com 8 pacientes e os estudos nacionais de Gondim et al. com 9 pacientes e Petry et al. com 16 pacientes (neste com 62% de pacientes com mutação p.R337H). Baseado nos riscos discutidos previamente, a NCCN® (v1.2022) sugere:

Discutir com paciente MBRR (pacientes sem câncer)

Discutir com paciente MCP (pacientes com câncer)

Discussão

Baseado nos consensos mais atuais, cirurgia profilática pode ser oferecida a pacientes com mutações PALB2 e TP53 em diversas situações, afinal a recomendação unânime de “discutir cirurgia redutora de risco” é bastante abrangente. Essa estratégia, entretanto, deve ser usada de forma individualizada e baseada em diversos fatores, como idade (evitar em idosas), comorbidades (evitar em pacientes com comorbidades importantes), história familiar de câncer (favorecer pacientes com história familiar positiva) e outros. A cirurgia redutora de risco pode trazer benefícios em várias situações, como, por exemplo, retirar a necessidade de radioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial e mutação TP53, com intuito de minimizar a possível ocorrência de tumores rádio-induzidos no futuro. Outra indicação de cirurgia redutora de risco é possibilitar que pacientes mutadas (tanto PALB2 quanto TP53) diminuam o risco de desenvolver câncer durante a vida, doença cujo rastreamento de alto risco e tratamento são onerosos e com importantes efeitos colaterais (físicos, psicológicos, sociais, etc.). É fundamental, entretanto, que a discussão entre médico e paciente também aborde de maneira franca a escassez de dados científicos, a ausência de aumento de sobrevida global e também os efeitos colaterais da cirurgia, bastante conhecidos por nós mastologistas, mas frequentemente subestimados pelas pacientes. A abordagem multidisciplinar é muito importante nesses casos e deve ser buscada sempre que possível, pois o aconselhamento genético e o acompanhamento psicológico são essenciais na divisão de responsabilidades, na resolução de dúvidas e no suporte emocional, levando a uma tomada de decisão consciente e com menor chance de arrependimento.

Conclusão

A mastectomia profilática deve ser realizada em pacientes com mutação de PALB2 e TP53?

Sim. Esses procedimentos, entretanto, não devem ser rotineiramente realizados simplesmente devido ao diagnóstico de mutação genética. Idealmente as pacientes devem receber avaliação multidisciplinar, com cirurgia oferecida e realizada em casos individualizados, após ampla discussão de riscos e benefícios e com decisão compartilhada.

A MASTECTOMIA PROFILÁTICA DEVE SER REALIZADA EM PACIENTES COM MUTAÇÃO DE PALB2 E P53?

OPINIÃO DO REVISOR: SIM.

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **81,8% SIM | 18,2% NÃO**

Opinião Sócios SBM-SP: **72,9% SIM | 27,1% NÃO**

Bibliografia:

- Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes W, James P, Ngeow J, Schmutzler R et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(8):1416-1423.
- Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic V1.2022 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2021 [cited 30 December 2021]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
- Tung N, Boughey J, Pierce L, Robson M, Bedrosian I, Dietz J et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18):2080-2106.
- Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;167(2):417-423.
- Pinto E, Zambetti G. What 20 years of research has taught us about the TP53p.R337H mutation. *Cancer*. 2020;126(21):4678-4686.

O USO DE HORMÔNIOS NA ANTICONCEPÇÃO E NO CLIMATÉRIO DEVE SER CONTRAINDICADO EM MULHERES COM MUTAÇÕES DE ALTA PENETRÂNCIA?

João Bosco Ramos Borges

Professor Titular de Ginecologia FMJ-São Paulo

Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional SP

Contraceção é assunto fundamental, seja para a mulher que não quer engravidar imediatamente, seja àquela que quer protelar indefinidamente. Também os sintomas climatéricos se tornam evidentes e mais intensos nas mulheres submetidas à ooforectomia profilática, ou naquelas que tenham sintomas por quimioprevenção ou por sintomas precoces, o que impacta na qualidade de vida destas mulheres. Nessa situação, a terapia hormonal (TH) é a medida de melhores resultados.

E aí se pergunta: “O uso de hormônios na anticoncepção e no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância?”

Inicialmente falando de contraceção hormonal (CH), o NCCN, 2022, já na abordagem clínica das pacientes com câncer genético, chama a atenção para a abordagem cuidadosa na busca de informações da contraceção que a paciente está em uso.

Em 2010, no estudo WECARE, a associação entre o uso de CH e o risco de câncer de mama contralateral não diferiu significativamente entre portadoras e não portadoras de mutação; no entanto, como as portadoras teriam um risco basal mais alto de segundo câncer primário, mesmo um pequeno aumento potencial no risco como resultado do uso de CH pode ser clinicamente relevante. E, em 2011, uma metanálise de Cibula D, et al concluiu que os dados sobre o risco de câncer de mama associado ao uso de CH em portadores da mutação BRCA eram heterogêneos e os resultados inconsistentes.

No mesmo 2011, Bernholtz S, et al, em estudo com população judaica, com análise de regressão logística multivariada, estratificando por ano de nascimento, idade da menarca, amamentação e número de nascimentos, mostrou que o uso de CH foi significativamente associado ao câncer de mama e numa idade mais precoce no diagnóstico deste câncer. Concluíram que o uso de CH e a origem paterna da mutação afetariam a penetrância do câncer de mama em portadores da mutação judaica BRCA1 e BRCA2.

Na clássica metanálise de 8 estudos de Moorman, em 2013, é relatado que usuários atuais ou recentes têm um risco maior de câncer de mama, mas conclui-se que a associação com o uso de CH, o risco de aumento de câncer de mama entre as mulheres que são portadoras de mutação BRCA1 ou BRCA2 não é significativo, ou seja, o risco é semelhante ao que se refere à população geral. E no mesmo ano, uma revisão sistemática de Gierisch JM et al (em que Moorman também é co-autor) refere que, com base nas estimativas pontuais das metanálises, o aumento aproximado no risco absoluto estimado de câncer de mama ao longo da vida devido ao uso de anticoncepcionais orais é de 0,89%.

Em 2014, Kotsopoulos, Lubinski, Lynch, Eisen, Narod, entre outros, no Hereditary

Breast Cancer Clinical Study Group, referem que o uso de contraceptivos orais antes dos 25 anos aumenta o risco de câncer de mama precoce entre mulheres com mutação BRCA1 e o risco aumenta com a duração do uso. E Neste mesmo ano, no entanto, Friebel, Domchek e Rebbeck concluíram em metanálise e revisão sistemática que os contraceptivos orais foram associados a um risco reduzido entre os portadores da mutação BRCA1 e 2.

A ESMO em 2016 colocou em seu guideline que o uso CH é considerado medida de redução de risco para câncer de ovário [II, C]. Deveria, no entanto, ser observado que há dados conflitantes se o CH aumenta o risco de câncer de mama entre os portadores de BRCA1/2.

Em 2017, grupo italiano, com Angela Toss et al, publica que em relação às mutações BRCA, o uso atual ou passado de CH não mostrou modificar significativamente o risco de câncer de mama. Particularmente, o risco de câncer de mama não foi influenciado pela duração do uso, e o uso superior a 10 anos não aumentou o risco nesses grupos.

Nova publicação em 2018, no entanto, sugere outros métodos que não hormonais, referindo que, dada a segurança incerta do uso de CH por longo prazo para portadores da mutação BRCA1/2, outras indicações além de hormônios devem ser discutidas.

O NICE inglês (National Institute for Health and Care Excellence) em 20/11/2019 refere em sua página na internet, que nas mulheres com mutação BRCA, frente aos efeitos conflitantes do aumento de risco para câncer de mama nas mulheres abaixo de 40 anos e a proteção contra câncer de ovário, a contracepção hormonal deveria ser discutida. No entanto, nunca para apenas proteção contra câncer de ovário.

O FSRH inglês (Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare), em setembro de 2019, coloca para mutações de genes conhecidos, o critério de elegibilidade 2, para o uso de contracepção hormonal (seja Depoprovera injetável, sistema intrauterino de levonorgestrel, implante de progestogênio, pílula de progestogênio, ou contracepção hormonal combinada). Apenas no início do uso de hormônio como método contraceptivo seria critério de elegibilidade 3. Sua continuidade muda o critério para 2, como referido.

Huber D. et al, numa revisão sistemática em 2020, conclui que um aumento no risco de câncer de mama devido ao CH não pode ser excluído, e portanto, mulheres com mutação BRCA que consideram o uso de CH devem ser informadas sobre o possível aumento no risco de câncer de mama e sobre métodos contraceptivos alternativos.

Como conclusão:

- O USO DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIS NÃO AUMENTA A INCIDÊNCIA GLOBAL DE CÂNCER EM BRCA MUTADO;
- PREFERIR BAIXA DOSE;
- PREFERIR USAR APÓS 25 ANOS E POR MENOS DE 10 ANOS;
- OS ESTUDOS NÃO LEVAM EM CONTA FATORES QUE MODIFICAM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA MAIS QUE CONTRACEPÇÃO HORMONAL (COMO ÁLCOOL, AMAMENTAÇÃO);
- CH NÃO DEVE SER USADO EXCLUSIVAMENTE PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE OVÁRIO NESTA POPULAÇÃO;
- OUTRAS INDICAÇÕES DE CH DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS.

Em resposta à pergunta, NÃO, contracepção hormonal não deve ser contraindicada neste grupo.

Falando de TH nas mutações de alta penetrância, em 2013, em plenária em que participei (Sociedade Brasileira de Mastologia e SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério, com apoio da FEBRASGO), concluiu-se que, de forma geral, as evidências relativas aos efeitos da TH em populações de elevado risco para câncer de mama apresentam baixo nível de evidência. Mas apesar da maioria das evidências não demonstrar que a TH acrescenta risco às mulheres de risco aumentado para câncer de mama desenvolverem câncer de mama ao longo de suas vidas, não se recomenda a TH de forma geral, devendo a indicação ser discutida caso a caso, com os devidos esclarecimentos e anuência da paciente.

Mais recentemente, a mesma SOBRAC, no seu Consenso brasileiro de terapêutica hormonal da menopausa (São Paulo: Leitura Médica; 2018) deixa claro que há evidências de que a TH administrada a mulheres portadoras de mutação BRCA1 e submetidas à ooforectomia profilática não aumente o risco de desenvolver câncer de mama (nível de evidência: B).

O NCCN aborda logo na sua primeira página na internet sobre manejo das variantes patogênicas, a importância do aconselhamento frente ao desejo reprodutivo (contracepção) e sobre a terapia hormonal do climatério. Na versão 2021 claramente diz que os sintomas de ondas de calor (por climatério ou drogas redutoras de risco) devem ter um tratamento não hormonal.

A ESMO (European Society for Medical Oncology), no seu guideline de prática clínica para prevenção e screening de câncer, nas modificações de estilo de vida, diz que a TH deve ser evitada. No entanto, a mesma ESMO coloca que o uso de TH em curto prazo para aliviar os sintomas da menopausa após salpingo ooforectomia redutora de risco (SOB) é segura entre portadores saudáveis da mutação BRCA1/2 (III.B).

Nos EUA, o NAMS (North American Menopause Society) no seu Position Statement de 2017 dizia que TH em mulheres com fator de risco genético para câncer de mama tem evidências observacionais limitadas, e não aumenta o risco de câncer de mama após ooforectomia para mutação de mulheres BRCA1 ou 2. Mulheres BRCA-positivas sem câncer de mama, que sofreram menopausa cirúrgica (SOB), os benefícios do estrogênio para diminuir os riscos à saúde causados pela perda prematura de estrogênio precisam ser considerados (Nível II). Com base em estudos observacionais limitados, considerar a oferta de TH sistêmica até a idade da menopausa (52 anos). Discussões sobre mais uso deve ser individualizado (Nível II).

Nestas mulheres mutadas e ooforectomizadas, o uso de TH tem respaldo nestes estudos:

- The PROSE Study Group: coorte prospectiva, 462 portadores de mutação BRCA ½, follow up: 7,6 anos. TH não alterou redução de risco relacionada à ooforectomia (RR 0,37 IC95% 0,14-0,96). Rebbeck TR, et al. J Clin Oncol . 2005.
- Estudo caso-controle: 472 portadoras de mutação BRCA1. TH não se associou ao aumento de risco de câncer de mama. Eisen A, et al. J Natl Cancer Inst . 2008.
- Coorte prospectiva de 1299 portadoras de mutação BRCA ½. TH após ooforectomia (follow up de 5,4 anos), não aumentou risco de câncer de mama. Domchek SM, et al. Journal of Clinical Oncology, 2011.
- Coorte prospectiva com 872 portadoras de mutação de BRCA1. Follow up de 7,6 anos. TH após ooforectomia não se associou a aumento de risco de câncer de mama. Kotsopoulos J, et al. JAMA Oncol. 2018.

Revisão sistemática sobre a segurança da TH em mulheres com mutação BRCA sob SOB profilática, embora permaneça uma escassez de dados sobre este assunto, conclui que essas pacientes se beneficiam do tratamento, especialmente no que se refere a sintomas da menopausa sem um risco aparentemente aumentado de câncer

de mama. Decisões sobre o uso de TH em mulheres que se submetem à SOB após a detecção de uma mutação BRCA devem ser individualizadas com base na consideração cuidadosa dos riscos e benefícios. No entanto, os riscos de um diagnóstico de câncer subsequente parecem pequenos, particularmente no que diz respeito aos benefícios do tratamento proporcionado pela TH.

A biblioteca UpToDate, em 2021, diz que TH isolada com estrogênio pode ser uma opção para mulheres mais jovens que não são tratadas adequadamente com abordagens não hormonais, particularmente aquelas que foram submetidas à mastectomia para redução de risco. Para as portadoras que não se submetem à mastectomia para redução de risco, aconselha-se a respeito de um risco teoricamente aumentado de câncer de mama, embora os dados sejam limitados, a:

- limitar a duração da TH: interromper a TH aos 51 anos, a idade média da menopausa natural.
- histerectomia concomitante – mas histerectomia não deve ser indicada rotineiramente.
- alternativa de uma formulação transdérmica de estrogênio em dose ultrabaixa, com a qual a oposição à progestina seria necessária apenas periodicamente (por exemplo, a cada 6 a 12 meses).

Como conclusão:

TH APENAS NAS MUTADAS PÓS-OOFORECTOMIA ATÉ 50-52 ANOS;
OUTRAS INDICAÇÕES DE TH DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS.

Respondendo à pergunta, SIM, o uso de hormônios no climatério deve ser contraindicado em mulheres com mutações de alta penetrância. Seu uso deve ser individualizado, pesando risco e benefício sempre bem discutido e esclarecido com a portadora de mutação.

O USO DE HORMÔNIOS NA ANTICONCEPÇÃO E NO CLIMATÉRIO DEVE SER CONTRAINDICADO EM MULHERES COM MUTAÇÕES DE ALTA PENETRÂNCIA?

OPINIÃO DO REVISOR:

Para anticoncepção: NÃO | Para climatério: SIM.

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **54,5% NÃO | 45,5% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **53,1% NÃO | 46,9% SIM**

MULHERES COM ALTO RISCO FAMILIAR PARA CARCINOMA DE MAMA E PAINEL GENÉTICO NEGATIVO DEVEM SER SUBMETIDAS A CIRURGIA PROFILÁTICA?

Lincon Jo Mori

Doutor em Ciências Médicas pela FMUSP

Mastologista do Hospital Sírio Libanês

Introdução

Estima-se que a grande maioria dos cânceres de mama são Esporádicos (70% a 80%), tendo causas não hereditárias. Os ditos Hereditários (5% a 10%) apresentam variante genética de suscetibilidade a câncer e/ou síndromes genéticas específicas, alguns com padrão de herança autossômica dominante. Por sua vez, os cânceres de mama Familiares (15% a 20%) são caracterizados por antecedente familiar positivo para câncer de mama e/ou outros cânceres, sem padrão específico de hereditariedade.

Os cânceres de mama de alto risco familiar apresentam:

- pelo menos um familiar de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com diagnóstico de câncer de mama;
- idade < 50 anos,
- câncer de mama bilateral,
- câncer de ovário em qualquer faixa etária.
- pacientes com mutação ou com parentes de 1º grau (lado materno ou paterno), com mutação patogênica em BRCA1 ou BRCA2 e outras síndromes genéticas como Li-Fraumeni (TP53), Cowden (PTEN), CDH1, Peutz-Jegher (STK11) e outros genes;
- ascendência judia Ashkenazi;
- homens com diagnóstico de câncer de mama, qualquer grau de parentesco;
- ou múltiplos casos na família e/ou associação a outros tumores.

Carbine et al., em 2018, em uma revisão sistemática com 61 estudos (n=15.077) avaliaram:

- que a mastectomia profilática bilateral diminuiu a incidência e morte por câncer de mama em estudos observacionais, contudo os autores sugeriram que mais estudos prospectivos e rigorosos são necessários;
- que a mastectomia profilática contralateral diminuiu a incidência contralateral de câncer, porém não há evidências suficientes que este procedimento melhora a sobrevida (com possível viés na seleção de pacientes mais saudáveis e jovens).

Os autores concluíram também que para evitar overtreatment é fundamental que pacientes e médicos entendam o verdadeiro risco para cada indivíduo.

Segundo National Comprehensive Cancer Network as cirurgias redutoras de risco em mulheres de alto risco para câncer hereditário são indicadas sobretudo para variantes patogênicas em:

- BRCA1 (> 60% - RA)
- BRCA2 (> 60% - RA)
- PTEN (40 a 60% em dados de coorte história e >60% em estimativas projetadas)

- TP53 / Síndrome Li-Fraumeni (> 60% - RA)
- CDH1 (41 a 60% - RA) – discutir opção de MRR
- PALB2 (41 a 60% - RA) – discutir opção de MRR
- RA= risco absoluto; MRR=mastectomia redutora de risco

Os mesmos autores consideram que as seguintes variantes patogênicas abaixo têm evidências insuficientes para cirurgia redutora e são dependentes conforme histórico familiar: ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NF1, RAD51c, RAD51d, STK11, Síndrome Lynch, MSH2, MLH1, MSH6, PM2S, EPCAM). Os genes CDKN2A e NBN não tem associação de risco ao câncer de mama (1).

É recomendado que essa discussão inclua:

- grau de proteção;
- opções de reconstrução;
- história familiar;
- risco de segundo tumor;
- e expectativa de vida.

Destacamos que o multipainel oncogenético por Next Generation Sequencing (NGS) pode ser negativo devido a:

- teste inadequado e não qualificado;
- teste não atualizado;
- variantes patogênicas não inclusas no painel genético;
- familiares com mutação gênica, a qual o paciente pode não ter herdado;
- limitações da tecnologia na detecção de variantes patogênicas (o que reflete um dos grandes dilemas nesse tópico).

Salientamos que em virtude da complexidade, os resultados com variantes de significado incerto (Variants of Uncertain Significance (VUS) necessitam ser reavaliados, pois cerca de 5% a 10% poderão tornar-se patogênico ou provavelmente patogênico. A avaliação e aconselhamento (pré e pós-teste) com o Oncogeneticista é imprescindível em toda essa discussão multiprofissional).

- E lembramos que os avanços em biologia molecular e bioinformática associado a análise multifatorial e estudo de famílias de risco permitirão:
- mais adequado esclarecimento e reclassificação dos painéis oncogenéticos com VUS ou resultados negativos;
- melhor estratificação de risco (exemplo: uso de ferramentas como Escore de Risco Poligênico (PRS) e associação com outros fatores de risco) e conseqüentemente abordagens mais precisas para uma medicina personalizada.

Neste sentido, exames como teste genético por RNA, Whole Genome (Genome Wide) Association Study (WGAS) e metodologias como Escore de Risco Poligênico poderão esclarecer parte deste problema e dilema, contudo apresentando limitações em relação a custo e necessidade de validação populacional (principalmente o PRS). Mas, com certeza, situações complexas como pacientes de Alto Risco Familiar e Teste Oncogenético negativo necessitarão de outras inovações e pesquisas para melhor elucidação dos mesmos.

E assim concluímos que atualmente:

Mulheres com alto risco familiar para câncer de mama e painel genético negativo

devem ser submetidas à cirurgia profilática ?

Resposta: **Não devem!**

Em opinião pessoal, pacientes podem ser consideradas para cirurgias profiláticas em certas condições: naquelas com forte histórico familiar + com boas condições clínicas e expectativa de vida específica + que desejam cirurgia profilática + idade adequada da abordagem cirúrgica + ciente das limitações e ganhos de sobrevida + compreensão e aceitação das taxas de complicações da terapêutica cirúrgica.

Salientamos que pacientes cuja história familiar e/ou modelos de riscos sejam $\geq 20\%$ lifetime risk e que não foram submetidas a cirurgias profiláticas mamárias poderão ser beneficiadas com vigilância radiológica para alto risco (mamografia e/ou ressonância magnética), principalmente se painel genético é negativo na família.

MULHERES COM ALTO RISCO FAMILIAR PARA CARCINOMA DE MAMA E PAINEL GENÉTICO NEGATIVO DEVEM SER SUBMETIDAS A CIRURGIA PROFILÁTICA?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **81,8% NÃO | 18,2% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **82,3% NÃO | 17,7% SIM**

Bibliografia:

- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: version 1.2022. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2021. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).
- Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 5;4(4):CD002748.
- National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 1.2022. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2021 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).
- Peterlongo P, Mitra N, Carvajal-Carmona LG, editors. Accomplishments, collaborative projects and future initiatives in breast cancer genetic predisposition. Lausanne: *Frontiers in Oncology*; 2019.
- National Cancer Institute (US). Genetics of Breast And Gynecologic Cancers (PDQ®): Health professional version. [acesso 16 dez 2021]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-ovarian-genetics-pdq>

O ESCORE POLIGÊNICO DEVE DETERMINAR CONDOTA

José Cláudio Casali da Rocha

Diretor do Departamento de Oncogenética A.C. Camargo Cancer Center

Introdução

As variantes polimórficas e variantes raras germinativas somam mais de 155 milhões ao longo de todo genoma humano e definir quais variantes podem servir como marcadores de fenótipos específicos é um desafio que vem sendo cumprido com as tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês next generation sequencing) e de estudos de associação genômica global (GWAS, do inglês global genomic association study). Estudos de segregação familiar das características fenotípicas, utilizando variantes comuns (>1%), principalmente os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) e pequenas inserções e deleções (indels), para explicar por exemplo, o risco individual de câncer de mama de cada mulher, considerando a resposta individual de cada mulher aos fatores de risco e aos fatores de proteção. Toda essa diversidade genética multifatorial é herdada e pode segregar na família, formando agrupamentos familiares de câncer, inclusive com casos jovens e tumores múltiplos. Deste modo, o risco poligênico é o risco determinado por múltiplos genes que influenciam o mesmo caráter, de modo cumulativo e sob influência ambiental, definindo nossas suscetibilidades. Múltiplos grupos de SNPs altamente preditores de risco podem prever o risco poligênico escalonado e, assim, gerar um escore de risco para um fenótipo específico, como o câncer de mama, colorretal e doença coronariana (REF: Pereira A, et al, 2018; Fahed AC, et al, 2020).

O suporte do aconselhamento genético é fundamental em todo processo para que a paciente possa diferenciar a suscetibilidade conferida por cada variante (RR <2) na determinação do risco poligênico, em contraste com os riscos elevados conferidos por variantes em genes de predisposição associados com alto risco de câncer de mama (RR maior de 5), como variantes patogênicas (VP) nos genes BRCA1, BRCA2, PALB2 e CHEK2; ou com risco moderado (RR de 2 a 5), como VP nos genes ATM, BARD1, RAD51C e FANCD2, felizmente raros na população geral, embora frequentes em familiares em 1o e 2o graus dos portadores. O escore de risco poligênico (ERP) mostrou ser capaz de modular o risco de variantes patogênicas em genes de moderado e alto risco, permitindo ajustes no rastreamento de indivíduos predispostos (REF: Mavaddat N, et al, 2019).

Revisão da literatura

Modelo multifatorial

O modelo de risco para câncer de mama britânico CanRisk inclui no seu modelo matemático multifatorial variáveis de risco relacionada à história reprodutiva e aos fatores hormonais, ao envelhecimento, ao histórico familiar oncológico e de lesões de alto risco; e recentemente incorporou novas variáveis como a densidade mamária, o índice de massa corpórea (IMC), a presença de variantes patogênicas e de significado incerto (VUS) associadas com risco alto e moderado nos principais genes e também o ERP. Todo ERP deve ser, portanto, avaliado no contexto multifatorial. Os novos modelos

de risco deverão considerar cada vez mais as interações aditivas, neutralizantes ou potencializadoras entre variantes genéticas e fatores endógenos e exógenos (REF: Britt KL, et al, 2020).

Determinar o modelo ideal de risco poligênico capaz de predizer o risco para todos os subtipos imunofenotípicos de câncer de mama tem sido um grande desafio para os bioinformatas e cientistas computacionais. Um consórcio internacional construiu um dataset de desenvolvimento onde incluiu 94.075 casos e 75.017 controles, de ascendência europeia, a partir de 69 estudos, divididos em conjuntos de treinamento e validação. Após a genotipagem dos SNPs e seleção por regressão passo a passo, o ERP de melhor desempenho foi validado em 11.428 casos e 18.323 controles de 10 estudos prospectivos e 190.040 mulheres do UK Biobank (3.215 casos de câncer de mama). Entre modelos com mais ou menos variantes, o painel com 313 variantes demonstrou ter sensibilidade e especificidade suficientes para predizer adequadamente o risco de câncer de mama esporádico na população geral. O risco de câncer de mama, estratificado em 10 quartis de riscos crescentes, pode alcançar o risco máximo de 30% para o quartil de maior risco. (REF: Mavaddat N, et al, 2019).

Validação em populações com diferentes ancestralidades

Diversos modelos de ERPs, alguns com novos SNPs a partir de descobertas em populações específicas, vêm sendo publicados demonstrando variantes de risco que dependem da composição étnica individual. Um estudo norte-americano validou o ERP 313-variantes na população afro-americana, já muito miscigenada com europeus e latinos (REF: Du Z, et al, 2021). Outros estudos validaram o ERP 313-genes em população asiática europeia (REF: Shu X, et al, 2020) e latinas norte-americanas (REF: Liu C, et al, 2021). O algoritmo BOADICEA com o ERP com 313 variantes para câncer de mama foi validado em população holandesa, em um estudo prospectivo (REF: Lakeman IMM, et al, 2020).

Aplicações do escore de risco poligênico (ERP)

O ERP é capaz de redefinir o risco de câncer de mama contralateral tanto em população com câncer de mama esporádico (REF: Kramer I, et al, 2020), como em portadoras de variantes patogênicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2. É o que mostra o estudo europeu que avaliou o valor do ERP para definição do risco de câncer de mama contralateral em portadores de VP nesses genes. (REF: Lakeman IMM, et al, 2021). Outro estudo, correlacionou o ERP com o risco de câncer de mama em homens portadores de VP nos genes BRCA1 e BRCA2 (REF: Lecarpentier J, et al, 2017). Com o ERP também foi possível refinar o risco de variantes patogênicas em genes como CHEK2, PALB2 e ATM. (REF: Gallagher S, et al, 2020; Borde J, et al, 2021).

Discussão

Diversas discussões sobre os potenciais benefícios dos ERPs e também dos riscos mitigados nas pesquisas atuais e das lacunas de conhecimento têm mostrado que embora os ERPs sejam capazes de refinar o risco oncogenético, ainda é precoce considerar o ERP como uma ferramenta de utilidade clínica nesse momento, já que não existem medidas acionáveis, como diretrizes de rastreamento e de aconselhamento oncogenético ajustados às categorias de risco. (REF: Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021). (Tabela 1)

	Curto prazo (imediate até 5 anos)	Longo prazo (> 5 anos)
Potenciais benefícios	Determinar a utilidade clínica para refinamento diagnóstico, previsão de risco	Desenvolver recomendações pelas sociedades médicas das medidas acionáveis definidas pelo ERP
	Quantificar custo/eficácia para cada caso específico e para todos os sistemas de saúde	Desenvolver plataforma internacional para implementação do ERP com padronização de protocolos de cuidado com os dados individuais e de condutas clínicas
	Prescrição do melhor estilo de vida complementar baseado nas recomendações clínicas	
Fatores de risco mitigados	Incorporar o contexto individual e as características culturais nas análises do ERP	Minimizar estigmas relacionados com ERPs através de engajamento público amplo e persistente
	Melhorar a representação étnica e de ancestralidade para diminuir as disparidades existentes	Monitorar e reforçar as responsabilidades legais do uso do ERP para apoiar ideologia racista e eugênica
	Melhorar o risco social com expertise interdisciplinar e regulamentações antidiscriminação	
Lacunas de conhecimento	Métodos analíticos avançados e desenho do estudo	Educar estudantes de medicina e médicos em treinamento das aplicações e aspectos bioéticos
	Foco na equidade e na inclusão social	Promover a pesquisa translacional e construir uma estrutura de capacitação de pesquisa em países de média/baixa renda ou outros setores que faltem recursos
	Treinar especialistas e gestores públicos	
	Garantir aplicabilidade translacional e a comunicação entre equipe multiprofissional	
	Desenvolver soluções claras e flexíveis e estruturas reguladoras interoperáveis	

Tabela 1 - Objetivos futuros para o uso responsável dos ERPs por comunidades, pesquisadores e médicos (Adaptado de Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021)

A diretriz americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN), em sua última versão 1.2022 Breast, Ovarian and/or Pancreatic Cancer Genetic Assessment, é claro na afirmativa que existe uma limitação na interpretação dos ERP e que, por isso, o ERP não deve ser utilizado para definir condutas clínicas nesse momento; e seu uso é recomendado no contexto de estudos clínicos, idealmente incluindo populações diversas.

Conclusão

O escore poligênico deve determinar conduta clínica?

Não. O ERP na definição do risco para câncer de mama representa uma excelente ferramenta para estratificação do risco oncogenético, tanto na população geral como nas pacientes predispostas. No entanto, a ausência de validação na população brasileira e de medidas acionáveis definidas limitam seu uso imediato, além do contexto da pesquisa no momento. A validação na população brasileira deve considerar tanto os aspectos étnicos como também os hábitos regionais e o estilo de vida de cada um. Ainda não existem recomendações definidas para o rastreamento preventivo e seguimento de indivíduos para cada nível de risco poligênico (REF: Palmer JR, et al, 2020).

O ESCORE POLIGÊNICO DEVE DETERMINAR CONDUTA CLÍNICA?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **54,5% NÃO | 45,5% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **54,2% NÃO | 45,8% SIM**

Bibliografia:

- Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq. Bras. Cardiol.* 111(1) (2018). <https://doi.org/10.5935/abc.20180107>
- Fahed AC, Wang M, Homburger JR, et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
- Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. *The American Journal of Human Genetics* 104, 21–34, January 3, (2019).
- Britt KL, Cuzick J, Phillips K-A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* Aug;20(8):417-436 (2020). <http://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
- Du Z, Gao G, Adedokun B, et al. Evaluating Polygenic Risk Scores for Breast Cancer in Women of African Ancestry. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 113, Issue 9, September:1168-76 (2021). <https://doi.org/10.1093/jnci/djab050>
- Shu X, Long J, Cai Q, et al. Identification of novel breast cancer susceptibility loci in meta-analyses conducted among Asian and European descendants. *Nat Commun* 11, 1217 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15046-w>
- Liu C, Zeinomar N, Chung WK, et al. Generalizability of Polygenic Risk Scores for Breast Cancer Among Women With European, African, and Latinx Ancestry. *JAMA Network Open.* 4(8):e2119084 (2021). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19084
- Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med* 22(11): 1803–1811, (2020). doi: 10.1038/s41436-020-0884-4
- Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N, et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. *The American Journal of Human Genetics* 107, 837–848, November 5, (2020)
- Lakeman IMM, van den Broek AJ, Vos JAM, et al. The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous BRCA1 or BRCA2 pathogenic variant. *Genet Med* Sep;23(9):1726-1737 (2021). doi: 10.1038/s41436-021-01198-7.
- Lecarpentier J, Silvestri V, Kuchenbaecker KB, et al. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J Clin Oncol* 35, no. 20, July 10:2240-2250 (2017). doi: 10.1200/JCO.2016.69.4935
- Gallagher S, Hughes E, Wagner S, et al. Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. *JAMA Network Open* 3(7):e208501 (2020). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8501;
- Borde J, Ernst C, Wappenschmidt B, et al. Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *JNCI*, 113(7): 893–899 (2021). <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa203>
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 27, 1876–1884 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), versão 1.2022 Breast, Ovarian and/or Pancreatic Cancer Genetic Assessment. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
- Palmer JR, et al. Editorial. Polygenic Risk Scores for Breast Cancer Risk Prediction: Lessons Learned and Future Opportunities. *JNCI J Natl Cancer Inst* Vol. 112, No. 6 (2020).

PACIENTE COM TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO E MUTAÇÃO DE ALTA PENETRÂNCIA DEVE SER SUBMETIDA A MASTECTOMIA PROFILÁTICA CONTRALATERAL?

Rodrigo Gonçalves

Mastologista do ICESP; Mestre em pesquisa clínica pela Washington University in St. Louis
Mestrando em Saúde Pública em Harvard; Doutor em Ciências da Saúde pela UNICAMP

Thais Perez Vazquez

Preceptora do Setor de Mastologia do HCFMUSP | ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo).

José Roberto Filassi

Chefe do Setor de Mastologia da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP; Coordenador do Setor de Mastologia do Hospital das Clínicas / Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Introdução e definições:

O câncer de mama (CM) é a neoplasia mais comum no Brasil e no mundo após o câncer de pele não melanoma. É a quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 66.280 novos casos de CM no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022, resultantes de uma incidência de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres. Em 2019, a primeira causa de óbito por câncer na população feminina brasileira foi o CM, com 14,23 óbitos/100.000 mulheres. A probabilidade de uma mulher ser diagnosticada com CM durante a vida aumentou significativamente de 1 em 11 mulheres em 1975 para 1 em 8 mulheres em 2007. Apesar do aumento da incidência do CM, apenas 10-15% das pacientes possuem história familiar positiva e 5-10% dos tumores são de caráter hereditário.

As mutações germinativas em genes de predisposição hereditária ao câncer determinam uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença ao longo da vida em comparação à população não-mutada. O reconhecimento desse perfil de paciente favorece o tratamento individualizado com intervenções redutoras de risco tanto clínicas como cirúrgicas, não só do paciente com câncer mas também de seus familiares.

A utilização dos painéis multigênicos vem se tornando mais acessível e custo efetivo nos últimos anos, devido ao sequenciamento genético automatizado e de alto rendimento, tecnologia denominada Next-Generation Sequencing (NGS)(5). Esses testes são indicados para avaliar suscetibilidade ao câncer em indivíduos de alto risco para mutações genéticas patogênicas. Os principais genes pesquisados são BRCA1/2, ATM, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN e TP53, genes de alta penetrância.

Revisão de literatura e discussão:

BRCA1/ BRCA2:

Os genes supressores tumorais (BRCA 1 e 2) são aqueles que regulam o ciclo de proliferação celular e são responsáveis pelo reparo aos danos ao DNA. O gene BRCA1 está localizado no braço longo do cromossomo 17 na posição 21 (17q21) e tem como

principal função a reparação do DNA através da excisão de nucleotídeos e a regulação do ciclo celular. Já o BRCA2 está situado no braço longo no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3) e tem a função, através da interação com a RAD51, de reparar as quebras na dupla fita de DNA. Assim, ao perderem suas funções, esses genes deixam de bloquear o ciclo celular; não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, favorecendo então a carcinogênese.

As mutações germinativas em BRCA1 ou BRCA2 são encontradas em 3% a 4% de todas as mulheres com CM, incluindo 10% a 20% daquelas com câncer de mama triplo negativo. Em uma amostra de 488 mulheres com CM não-metastático, 6,1% apresentaram mutações de BRCA1/2, com a prevalência das mutações diminuindo com a idade (12% em mulheres diagnosticadas abaixo dos 45 anos e 3% em mulheres diagnosticadas acima dos 46 anos). O risco estimado de câncer ao longo da vida (life time risk) aos portadores da mutação de BRCA é estimado em aproximadamente 70%. O risco de CM em BRCA1/2 varia de 36% a 90%; para o câncer de ovário esse risco é de 24% a 59% para BRCA1 e 8% a 35% para BRCA2. Antoniou et al, em metanálise de 22 estudos, identificou um risco cumulativo médio aos 70 anos de 65% de desenvolvimento de CM e 39% para câncer de ovário na mutação BRCA1. As estimativas correspondentes para mulheres com uma mutação em BRCA2 foram de 45 e 11%.

Ser portador da mutação BRCA1/2 é fator preditor de risco mais importante para CM contralateral (CMCL) em pacientes com histórico de CM. Estudos populacionais recentes evidenciaram risco de 1,9%, em 5 anos, de desenvolver CMCL em pacientes sem mutação BRCA1/2. Já para os pacientes portadores da mutação BRCA1/2, o risco anual é de 2-3%; no período de 5 anos o risco sobe para 13% em portadores de mutação BRCA1 e 8% em BRCA2. Aos 10 anos, o risco cumulativo é de 40% e 26%, respectivamente.

Em estudo publicado em 2005, Van Sprundel e colaboradores concluíram que a mastectomia redutora de risco contralateral (MRR) promove uma redução de risco de CMCL em 91% das pacientes portadoras de mutação patogênica de BRCA 1/2 com CM prévio, independente do efeito da ooforectomia profilática bilateral.

Na metanálise de Jia e colaboradores, publicada em 2021, foram incluídas 1.769 pacientes com CM unilateral e mutação BRCA1/2 que foram submetidas ou não a MRR. O desfecho primário do estudo foi avaliar a sobrevida global (SO) e a incidência de CMCL. A MRR foi relacionada a um menor risco de CMCL (RR = 0.07; IC: 0.03–0.13,) e aumento significativo da SO (RR, 1.15; IC: 1.04–1.26). Vale ressaltar que o consenso da Sociedade Americana de Cirurgias de Mama (ASBrS) alerta para o dobro de complicações cirúrgicas em casos de MRR. As complicações cirúrgicas podem atrasar o início do tratamento, piorando o prognóstico.

No estudo multicêntrico holandês publicado em 2019, utilizou-se modelos matemáticos para estimar a associação da cirurgia profilática das mamas na sobrevida geral e específica por CM nas portadoras de mutações BRCA1/2 que não apresentavam a doença. Foram incluídas 2.857 mulheres com mutação BRCA que foram seguidas por 10 anos. Para as portadoras de mutação do gene BRCA1, a sobrevida geral e específica por CM foi estatisticamente maior naquelas pacientes que foram submetidas ao procedimento cirúrgico, 93% x 83% (p: 0,003) e 99,7% x 93,2% (p: 0,002), respectivamente. Nas pacientes com mutação de BRCA2, a sobrevida geral e específica foi semelhante à vigilância, 93% x 90% (p:0,216) e 100% x 98% (p: 0,163), respectivamente. Dessa forma, os resultados apoiam um aconselhamento mais individualizado baseado no tipo de mutação BRCA.

A National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) recomenda a MRR para casos criteriosamente selecionados, sendo que a avaliação axilar não deve ser realizada de

rotina em pacientes que não apresentem lesões mamárias suspeitas. Quanto à salpingooferectomia redutora de risco (SOBRR), quando realizada na pré-menopausa pode reduzir o risco de câncer de mama em 50% e pode ou não ser realizada associada à cirurgia mamária. A SOBRR deve ser realizada em mulheres entre 35 e 40 anos assim que prole constituída. Para pacientes que não desejem a realização da SOBRR ou que tenham idade inferior a 35 anos, o rastreamento com ultrassonografia transvaginal e CA-125 pode ser uma alternativa, segundo o NCCN. Destaca-se que apesar de alternativa válida, a acurácia dos métodos é limitada.

TP53:

O gene TP53 é um gene supressor tumoral que exerce um papel importante no ciclo celular e na apoptose. Raramente este gene está mutado na espécie humana, entretanto a população brasileira apresenta uma mutação específica (R337H) com considerável prevalência. A síndrome genética associada a essa mutação é denominada de Li-Fraumeni. É uma síndrome autossômica dominante que possui um espectro de tumores associados: sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumores de sistema nervoso central, adrenal, cólon e mama. Entretanto, a agressividade e o número de tumores variam entre seus portadores. A mutação do TP53 é responsável por 1% dos casos de CM, com risco cumulativo de CM aos 70 anos de 54%.

Gargallo e colaboradores, em revisão publicada em 2020, corroboraram as evidências de que existe grande dificuldade em elucidar a relação genótipo-fenótipo nesta síndrome. Desta forma, o conhecimento atual permite recomendações individualizadas adaptadas ao risco, em todos os níveis de cuidados clínicos, baseado no indício de manifestação da doença em determinada família. Por esse motivo, não há dado científico que oriente a MRR.

PTEN:

As doenças resultantes de mutações patogênicas do gene PTEN são referidas como síndrome do tumor PTEN-hamartoma(25), sendo a Síndrome de Cowden (SC) uma das manifestações possíveis. O risco de CM ao longo da vida em pacientes com SC é estimado entre 25% e 50%, podendo chegar a 85% em outros estudos, com uma média de idade de 38 a 50 anos ao diagnóstico. Mulheres com SC devem realizar o autoexame mensal das mamas a partir dos 18 anos e realizar exame clínico das mamas a partir dos 25 anos de idade ou 10 anos antes da idade do caso detectado mais precocemente na família. A partir dos 30 anos, as mulheres deverão realizar RNM contrastada das mamas. Em mulheres já portadoras de diagnóstico de CM, ainda não existem evidências científicas que validem a realização de MRR.

STK11/ LKB1:

A mutação do gene STK11/ LKB1 determina uma síndrome autossômica dominante rara, denominada de Síndrome de Peutz-Jeghers. Indivíduos que sofrem dessa síndrome têm um risco aumentado ao longo da vida de várias formas de câncer (gastrointestinal, pancreático, pulmão, mama, útero, ovário e testicular). A vigilância deve levar à prevenção de complicações e, portanto, à redução da mortalidade e morbidade dos pacientes(34). Ainda não existem evidências científicas que validem a realização de MRR.

CDH1:

As mutações germinativas no gene CDH1 conferem um alto risco vitalício de desenvolver câncer gástrico difuso e CM lobular e estudos reportaram um risco cumulativo

O CHEK2 é um outro gene de suscetibilidade ao CM identificado. O uso de painéis multigênicos em grande número de pacientes com CM demonstrou uma taxa de prevalência de mutações patogênicas de CHEK2 de cerca de 1%. O risco cumulativo para CM nessas mulheres varia entre 28 a 37%. O risco relativo para CM, baseado em 2 grandes estudos caso-controle, foi de 3,0 (90%CI 2,6-3,5). Uma análise do Copenhagen General Population Study (N = 86,975) mostrou que pacientes heterozigotos para a mutação CHEK2 1100delC tinham um risco de CM aumentado (HR=2,08; 95%CI 1,51-2,85). Recomenda-se o rastreamento anual com RNM com início a partir dos 40 anos de idade para portadoras de mutações desse gene, especialmente a CHEK2 1100delC. Não existem dados que sugiram benefício de MRR nessa população.

ATM e PALB2:

A mutação do gene ATM está presente em 1% dos casos de CM, já a mutação de PALB 2 em 0,6% a 3% dos casos. O risco cumulativo de CM até os 50 anos é de: 6% e 14% para portadores de mutação em ATM e PALB2, respectivamente. O risco de CM aumenta com a idade em mulheres com mutação de PALB2, com um risco de 14% aos 50 anos e de 35% aos 70 anos. Além disso, a sobrevida em 10 anos em pacientes com CM portadoras de mutação de PALB2 foi de 48%, comparado a 72% em pacientes com mutações patogênicas de BRCA1 e 75% em pacientes não-mutadas numa coorte polonesa (p<.001). Por possuírem baixa incidência, essas mutações não estão associadas a recomendação de realização de MRR.

RECOMENDAÇÕES:

Frente aos dados apresentados, as evidências científicas atuais possibilitam as seguintes condutas clínicas:

MRR deve ser considerada:

- mutações de BRCA1/2;
- história familiar positiva e paciente não testada;
- irradiação do tórax antes dos 30 anos

MRR pode ser considerada:

- mutações de outros genes, associada a:
- ansiedade
- aversão a risco
- razões estéticas

MRR deve ser desencorajada:

- pacientes de risco habitual com câncer unilateral;
- estadio avançado ao diagnóstico (exs: T4, N2);
- tabagismo, diabetes e obesidade.

Ressalta-se que os dados da literatura não abordam especificamente pacientes mutadas com CM localmente avançado. Sabendo-se que o prognóstico da paciente é definido pelo CM já existente, a MRR não aumenta a possibilidade de cura.

A MRR não deve ser indicada rotineiramente em pacientes com CM localmente avançado e portadoras de mutações de alta penetrância. A conduta deve ser individualizada e discutida abertamente com cada paciente, considerando prós e contras

Conclusão:

Dessa forma, frente ao questionamento de: “Paciente com tumor localmente avançado e mutação de alta penetrância deve ser submetida a mastectomia profilática contralateral?”

A resposta para essa pergunta é NÃO.

PACIENTE COM TUMOR LOCALMENTE AVANÇADO E MUTAÇÃO DE ALTA PENETRÂNCIA DEVE SER SUBMETIDA A MASTECTOMIA PROFILÁTICA CONTRALATERAL?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **77,3% NÃO | 22,7% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **60,4% NÃO | 39,6% SIM**

Bibliografia:

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;
- Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010 (Accessed June 08, 2013). 2013;
- Frasson A, Novita G, Mullen E ZF. *Doenças da Mama: Guia de bolso baseado em evidências.*
- Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HCS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer.* 2018;
- Pederson HJ, Noss R. *Updates in hereditary breast cancer genetic testing and practical high risk breast management - Harris, J R, Morrow M. Diseases of the Breast. 5th editio.*
- Walavalkar V, Khan A, Kandil D. *Familial Breast Cancer and Genetic Predisposition in Breast Cancer. In 2015.*
- Coelho AS, Santos MA da S, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. *Rev Bras Análises Clínicas.* 2018;
- Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2020;
- Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;
- Scheepens JCC, Veer L van 't, Esserman L, Belkora J, Mukhtar RA. Contralateral prophylactic mastectomy: A narrative review of the evidence and acceptability. *Breast.* 2021;
- Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;
- Jia Z, Li J, Zhang Y, Wang X, Xing J, Xing Z, et al. Contralateral risk-reducing local therapy in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations: systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell International.* 2021.
- Boughey JC, Attai DJ, Chen SL, Cody HS, Dietz JR, Feldman SM, et al. Contralateral Prophylactic Mastectomy (CPM) Consensus Statement from the American Society of Breast Surgeons: Data on CPM Outcomes and Risks. *Ann Surg Oncol.* 2016;
- Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;
- Daly MB, et al. *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice*

Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;

- De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2015.
- Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992.
- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997.
- Garber JE, Dreyfus MG, Li FP, Dreyfus MG, Fraumeni JF, Li FP. Follow-up Study of Twenty-four Families with Li-Fraumeni Syndrome. *Cancer Res*. 1991;
- Biglia N, D'Alonzo M, Sgro LG, Tomasi Cont N, Bounous V, Robba E. Breast cancer treatment in mutation carriers: Surgical treatment. *Minerva Ginecologica*. 2016.
- Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, Juan A, Torres B, Balaguer J, et al. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clinical and Translational Oncology*. 2020.
- Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome. *Oncogene*. 2008.
- Bubien V, Bonnet F, Brouste V, Hoppe S, Barouk-Simonet E, David A, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*. 2013;
- Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2010;
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012;
- Pilarski R. Cowden syndrome: A critical review of the clinical literature. *Journal of Genetic Counseling*. 2009.
- Starink TM, Veen JPW van der, Arwert F, Waal LP de, Lange GG de, Gille JJP, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*. 1986;
- Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease. A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer*. 1978;
- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013.
- Mester JL, Moore RA, Eng C. PTEN Germline Mutations in Patients Initially Tested for Other Hereditary Cancer Syndromes: Would Use of Risk Assessment Tools Reduce Genetic Testing? *Oncologist*. 2013;
- Tacheci I, Kopacova M, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome. *Current opinion in gastroenterology*. 2021.
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Am Med Assoc*. 2007;
- Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001;
- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*. 2015.
- Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol*. 2017;
- Lu HM, Li S, Black MH, Lee S, Hoiness R, Wu S, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol*. 2019;
- Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: Meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol*. 2008;
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2015;
- Naslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the copenhagen general population study. *J Clin Oncol*. 2016;
- Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016.
- Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;
- Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerney S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel testing for familial breast cancer: Calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol*. 2016;
- Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res*. 2011;
- Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Jakubowska A, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: A prospective cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2015;
- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;
- Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;
- Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol*. 2016;