Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 1, n.2, p. 57-63, ago./dez. 2023. DOI: 10.61229/mpj.v1i2.14

Edição Temática: Panorama da Assistência ao Câncer quando se integram às metodologias de análise genômica

SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO: O Sistema Único de Saúde está preparado para o manejo adequado?

HEREDITARY BREAST AND OVARY CANCER SYNDROME: Is the Public Health System prepared for proper management?

Flávio Silva Brandão
Santa Casa de Belo Horizonte, Grupo Oncoclínicas
ORCID 0009-0001-7590-3269
flavio.brandao@medicos.oncoclinicas.com

Angélica Nogueira Rodrigues
Universidade Federal de Minas Gerais, Grupo Oncoclínicas
ORCID: 0000-0002-3405-8310
angelica.rodrigues@medicos.oncoclinicas.com

RESUMO

Cerca de 10% dos casos de câncer de mama e 25% dos casos de câncer de ovário estão associados a alguma síndrome hereditária. O acesso ao diagnóstico de alterações genéticas ainda é limitado no Sistema Único de Saúde (SUS), apesar da constante queda no custo dos testes. A rede de atendimento a pacientes com câncer hereditário praticamente inexiste no setor público do estado de Minas Gerais e o rastreamento com ressonância magnética de mamas não está disponível, assim como a mastectomia bilateral profilática, mesmo com a existência de lei estadual que garanta o direito a este atendimento. A custo-efetividade do diagnóstico genético está bem estabelecida e precisamos com urgência da estruturação de serviços de oncogenética nas diversas regiões do estado.

Palavras-chave: Síndrome Hereditária de Câncer de Mama e Ovário; variante genética; *BRCA*1; *BRCA*2; Mastectomia Profilática.

ABSTRACT

Around 10% of breast cancer cases and 20% of ovarian cancer cases are associated with a hereditary syndrome. Access to the diagnosis of genetic alterations is still limited in the Public Health System (SUS), despite the constant lowering in the cost of tests. The care system for patients with hereditary cancer is practically non-existent in the public sector in the state of Minas Gerais and breast MRI screening is not available, nor is prophylactic bilateral mastectomy, even though there is a state law

Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 1, n.2, p. 57-63, ago./dez. 2023. DOI: 10.61229/mpj.v1i2.14

guaranteeing the right to this care. The cost-effectiveness of genetic diagnosis is well established, and we urgently need to structure oncogenetics services in the various regions of the state.

Keyword: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome; BRCA1; BRCA2; Prophylactic Mastectomy.

Data de submissão:13/09/2023
Data de aprovação: 08/10/2023

1. APRESENTAÇÃO

O manejo de síndromes de câncer hereditário é um desafio no Brasil, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS). Houve uma importante redução do custo da testagem associada à grande disponibilidade de laboratórios para a sua realização. A cobertura é obrigatória para usuários de operadoras de saúde, com critérios para testagem pelo rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS) desde 2014. Painéis multigênicos permitem a avaliação de dezenas de genes, o que aumentou a possibilidade de diagnóstico de síndromes relacionadas a genes de moderada e baixa penetrância. Nove anos após o início da disponibilidade do teste no sistema privado, os pacientes do SUS não têm acesso aos exames genéticos, nem mesmo dos genes de alta penetrância em pacientes com alto risco de câncer hereditário. Mesmo quando conseguem realizar o diagnóstico através de recursos próprios, o atendimento de oncogenética é insuficiente, ou mesmo inexistente. A rede de atendimento genético no Estado de Minas Gerais é restrita, assim como na maior parte do Brasil, e é urgente o investimento para a ampliação da rede de testagem, atendimento e formação de novos profissionais. A síndrome do câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) é a alteração genética associada ao câncer mais comum. Abordamos aqui como é o panorama do atendimento de pacientes com suspeita ou com o diagnóstico de HBOC no estado de Minas Gerais.

2. CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO

2.1 Epidemiologia

De acordo com o INCA, a estimativa de casos de câncer de mama (CM) por ano no Brasil no triênio 2023-2025 é de 73.610 casos, e de 7.310 casos de câncer ovário

(CO)[1]. Em Minas Gerais, são esperados 7.670 casos por ano de CM e 640 de CO. A síndrome do câncer de mama e ovário hereditário (HBOC) é responsável por até 10% dos casos de câncer de mama e 15% a 25% dos casos de câncer de ovário[2]. Os principais genes relacionados à HBOC são *BRCA1* e *BRCA2*, com prevalência de 0,29% em populações de baixo risco[3] chegando a 2,5% na população de judeus Ashkenazi[4].

Dos Santos Borges et al[5] avaliaram pacientes em hospital público de Belo Horizonte e encontraram 23% das pacientes com critério de testagem genética pelos critérios da ANS. Adotando-se os critérios mais amplos do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), 35% das pacientes tinham indicação de testagem. Nenhuma destas pacientes chegou a ser testada. A prevalência estimada de variantes patogênicas em indivíduos com critérios clínicos para testagem é próxima de 20%[6].

2.2 Manejo

Achatz *et al*[6] publicaram recomendações brasileiras para o diagnóstico e manejo da HBOC. Entre as diretrizes encontra-se a indicação do uso de painéis multigênicos, com ênfase especial no gene *TP53*, devido à alta prevalência da variante fundadora R337H na população do sul e sudeste do Brasil. Outros genes relacionados a HBOC podem ter alta penetrância, como *PTEN*, *STK11*, *CDH1* e *PALB2* ou moderada penetrância, como *CHEK2*, *ATM*, *NF1*, *RAD51C*, *RAD51D* e *BRIP*.

O aconselhamento genético é fundamental para o correto manejo das síndromes de câncer hereditário. O primeiro passo é fazer um heredograma completo com o maior detalhamento possível para indicar os possíveis familiares com indicação de testagem. A grande maioria das síndromes de câncer hereditário tem padrão de herança autossômica dominante com penetrância incompleta[2]. O risco de cada neoplasia deve ser esclarecido, assim como todas as estratégias de rastreamento e profilaxia. Outra questão importante é o aconselhamento reprodutivo. A chance de transmissão da variante deve ser informada, assim como a melhor época para a gravidez, além da possibilidade de seleção de embriões.

Portadoras de mutações de genes de alta penetrância, principalmente *BRCA1* e *BRCA2*, tem indicação de acompanhamento anual com ressonância magnética (RM) mamária e mamografia. Nestas pacientes, a mastectomia bilateral redutora de risco está associada a 90% de redução de risco de câncer de mama. Em pacientes já com diagnóstico de câncer de mama, o risco de uma segunda neoplasia contralateral é de 40% para *BRCA1* e 26% para *BRCA2* e há evidência de redução da mortalidade com a

mastectomia da mama contralateral à afetada.

As recomendações brasileiras também reforçam a importância da salpingo-oforectomia redutora de risco, já que há redução de até 88% do risco de câncer de ovário com esta estratégia. A idade recomendada é de 35-40 anos para portadoras de variantes patogênicas de *BRCA1* e de 40-45 anos para *BRCA2*.

Existem ainda opções de quimioprofilaxia com tamoxifeno, com redução de risco para câncer de mama de 40-50% para pacientes de alto risco, com dados limitados para pacientes portadoras de mutações de *BRCA*.

Pacientes com variantes patogênicas de *BRCA1* e *BRCA2* apresentam deficiência da via de reparo por recombinação homóloga do DNA, que é um fator importante na patogênese das neoplasias. A enzima polimerase poli(ADP-ribose) (PARP) participa do reparo de fita simples do DNA, que se torna fundamental em células com deficiência de reparo por recombinação homóloga. O bloqueio da enzima pelos inibidores de PARP inviabiliza o reparo de danos de fita única do DNA e, em células com deficiência de reparo por recombinação homóloga, a presença dos dois defeitos leva à apoptose. Nos últimos anos, resultados de estudos de fase III vêm sendo apresentados demonstrando o benefício de inibidores da PARP em pacientes com cânceres de mama e ovário com mutação de *BRCA*, e em pacientes com deficiência de reparo por recombinação homóloga sem mutação em *BRCA* em câncer de ovário.

2.3 Custo-efetividade

Análises de custo-efetividade são complexas e muitas vezes não levam em consideração particularidades regionais. Metanálise realizada em 2021[7] mostrou que a testagem com painéis multigênicos pode ser custo-efetiva, principalmente quando é feita uma testagem mais ampla, incluindo parentes não afetados de pacientes portadoras de CM ou CO com diagnóstico de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas. A análise de custo-efetividade também foi feita para a realidade brasileira em 2022[8]. A testagem de mutações germinativas de *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes com CM ou CO e de seus parentes de primeiro e segundo grau mostrou um custo incremental de R$ 11.900,00 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY), abaixo dos R$ 25.000,00 que indicariam custo-efetividade da estratégia. Os custos do sequenciamento genético estão em queda, o que pode facilitar um maior acesso à testagem nos próximos anos.

2.4 Atendimento em Oncogenética em Minas Gerais

Segundo a Demografia Médica no Brasil em 2023[9] a especialidade de genética médica conta com o menor número de especialistas, sendo 407 registros nos Conselhos Regionais de Medicina, mas alguns destes registros são duplicados e o número de especialistas é de 342, correspondendo a 0,1% dos registros de especialidade no Brasil, a menor entre todas as especialidades reconhecidas pela Associação Médica Brasileira. No estado de Minas Gerais existem 23 registros ativos de especialistas em Genética Médica, muitos deles sem atuação em oncogenética. Nos Hospitais Públicos do estado ou naqueles que atendem pacientes do SUS são poucos os ambulatórios de oncogenética, a maioria conduzidos por oncologistas clínicos com especialização em oncogenética. A Associação de Combate ao Câncer do Centro-Oeste de Minas, ACCCOM, localizada em Divinópolis, possui um ambulatório de oncogenética conduzido pela Dra. Fernanda Chaves de Freitas, onde realiza o aconselhamento genético pré-teste e pós-teste e faz o acompanhamento de famílias diagnosticas com síndromes de câncer hereditário. Os testes são realizados através de pesquisa clínica ou com recursos próprios dos pacientes. O serviço da Santa Casa de Belo Horizonte não possui um ambulatório específico de oncogenética, mas conta com uma casuística coletada por este autor, ainda não publicada, de 18 pacientes com diagnóstico de CM ou CO e que são portadoras de variantes patogênicas, provavelmente patogênicas ou de significado incerto de genes relacionados a CM ou CO. Destas, somente 3 (16,6%) tiveram avaliação com geneticista ou oncogeneticista. Todos os outros casos foram conduzidos pela oncologia clínica e mastologia ou ginecologia. Quatro destas pacientes, todas com CM, tinham conhecimento da alteração genética à época do tratamento cirúrgico das neoplasias, e três destas foram submetidas à mastectomia bilateral.

Em 2019, foi sancionada lei estadual que garante a realização do teste genético para pacientes com alto risco de CM e CO hereditários, rastreamento com RM de mamas naquelas pacientes com diagnóstico de mutações e realização de mastectomia profilática nas mesmas[10]. Após quase quatro anos da sua publicação, a lei ainda não foi implementada. Não existe codificação para os procedimentos, critérios bem definidos para a testagem e rede de atendimento estruturada para as famílias.

3. CONCLUSÃO

Grandes avanços da oncologia nas últimas décadas passaram pelo conhecimento da genômica envolvida na patogênese das neoplasias, tanto germinativa quanto somática. O conhecimento de mutações germinativas de genes relacionados a neoplasias permite a adoção de diversas medidas terapêuticas e profiláticas. A estruturação de uma rede de testagem e atendimento a pacientes com síndromes hereditárias relacionadas ao câncer é urgente no sistema público de saúde. Um rastreamento adequado associado à realização de medidas preventivas pode significar uma redução considerável da incidência de neoplasias, especialmente câncer de mama e ovário. A custo-efetividade desta estratégia já foi demonstrada e a legislação estadual já existe. Aguardamos a regulamentação e implementação da lei para avançar no cuidado de nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

1.Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia. 2023 Feb 6;69(1).

2.Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998.

3.Qin Z, Kuok CN, Dong H, Jiang L, Zhang L, Guo M, et al. Can population *BRCA* screening be applied in non-Ashkenazi Jewish populations? Experience in Macau population. J Med Genet [Internet]. 2021;58(9):587–91. Available from: https://jmg.bmj.com/content/58/9/587

4.Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to *BRCA1* and *BRCA2*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Sep 30;111(39):14205–10.

5.dos Santos Borges R dos S, Silva LG, Vilaca M do N, De Carvalho AR, Solar Vasconcelos JP, Penna Coutinho LF, et al. Prevalence of germline testing criteria in breast cancer patients in the Brazilian public health system: A retrospective study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2021 May 20;39(15_suppl):10597. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.10597

6.Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla

P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. JCO Global Oncol [Internet]. 2020;6:439–52. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

7.Koldehoff A, Danner M, Civello D, Rhiem K, Stock S, Müller D. Systematic Literature Review Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. Value Health [Internet]. 2021;24(2):303–12. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.016

8.Lourenção M, Simões Correa Galendi J, Galvão H de CR, Antoniazzi AP, Grasel RS, Carvalho AL, et al. Cost-Effectiveness of *BRCA* 1/2 Genetic Test and Preventive Strategies: Using Real-World Data From an Upper-Middle Income Country. Front Oncol. 2022 Jul 11;12.

9.Scheffer M, Gil Alves Guilloux A, Alonso Miotto B, de Jesus Almeida C, Guerra A, Cassenote A, et al. Demografia Médica no Brasil 2023 [Internet]. Scheffer M, editor. São Paulo: FMUSP, AMB; 2023. 344. Available from: https://amb.org.br/

10.Minas Gerais. Lei no. 23449 de 24 de outubro de 2019, Diário do Executivo. Belo Horizonte: Poder Executivo; Oct 25, 2019 p. 1–1.