



Análise crítica do guideline de testagem genética ASCO-SSO 2024

CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE

CÂNCER DE MAMA

LACOG - GBECAM 2024

Rodrigo Guindalini, MD, PhD

Graduação UNIFESP / EPM

Residência, Doutorado, Pós-Doutorado FMUSP / ICESP

Fellow University of Chicago

Oncologista clínico e Oncogeneticista – Oncologia D'Or

REALIZAÇÃO



OFFICIAL



APOIO

Instituto Projeto



GERENCIAMENTO
E PRODUÇÃO



Conflitos de Interesse

De acordo com resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:

Não recebi honorários para este evento.















Stock and Other Ownership Interests: Mendelics Análise Genômica

Consulting or Advisory Role: AstraZeneca, GSK, Merck, Igenomix, Roche

Speakers' Bureau: AstraZeneca, Roche, GSK, MSD, Daiichi Sankyo, BMS, Novartis, Pfizer, Gilead

Travel, Accommodations, Expenses: AstraZeneca, Roche, Gilead, Daiichi Sankyo

Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline

Isabelle Bedrosian, MD¹ ; Mark R. Somerfield, PhD² ; Maria Isabel Achatz, MD, PhD³; Judy C. Boughey, MD⁴ ;
Giuseppe Curigliano, MD, PhD^{5,6} ; Sue Friedman, DVM⁷; Wendy K. Kohlmann, MS⁸ ; Allison W. Kurian, MD, MSc⁹ ; Christine Laronga, MD¹⁰;
Filipa Lynce, MD¹¹ ; Barbara S. Norquist, MD¹² ; Jennifer K. Plichta, MD, MS¹³ ; Patricia Rodriguez, MD¹⁴ ; Payal D. Shah, MD¹⁵ ;
Marc Tischkowitz, MD, PhD¹⁶ ; Marie Wood, MD¹⁷; Siddhartha Yadav, MD⁴ ; Katherine Yao, MD¹⁸; and Mark E. Robson, MD¹⁹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02225>

04/01/2024

40 cientistas

Breast Guideline Consensus Panel

- 6 fora dos EUA
 - 1 Itália
 - 1 Alemanha
 - 1 Canada
 - 2 Inglaterra
 - 1 Brasil => Maria Isabel Achatz, MD, PhD => MÉRITO!

Maria Isabel Achatz, MD, PhD

- 2018 – atual: Coordenadora, Oncogenetics Unit, Centro de Oncologia Hospital Sírio-Libanês
- 2016-2018: Principal Investigator, Clinical Genetics Branch, National Institutes of Health, USA
- 2005-2016: Diretora do Departamento de Oncogenética do A.C.Camargo Cancer Center
- 2014: Especialista em Genética
- 2008: Doutorado em Oncologia (Ph.D.) - FMUSP
- 2006: Mestrado em Oncologia (M.Sc.) - A.C.Camargo
- 2001: Médica (M.D.) - Faculdade de Medicina do ABC
- **Mais de 100 artigos publicados em periódicos indexados.**



Área de Atuação em Oncogenética



OF/CIE/AMB/003/2024

São Paulo, 19 de janeiro de 2024.

À

Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica
Dra. Ida Vanessa D. Schwartz – Presidente

Sociedade Brasileira de Radioterapia
Dr. Gustavo Nader Marta – Presidente

Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Dra. Fatima Cristina Mendes de Matos – Presidente

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Dr. Alvaro Pulchinelli Junior – Presidente

Academia Brasileira de Neurologia
Dr. Carlos Roberto M. Rieder – Presidente

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
Dra. Anelisa Coutinho – Presidente

Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
Dr. Rodrigo Nascimento Pinheiro – Presidente

Sociedade Brasileira de Coloproctologia
Dr. Hélio Moreira Júnior – Presidente

Sociedade Brasileira de Mastologia
Dr. Augusto Tufti Hassan – Presidente

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
Dr. Angelo Maiolino – Presidente

Assunto: Criação da Área de Atuação em Oncogenética.

Senhores Presidentes,


Comunicamos que a Comissão Mista de Especialidades (CME) em reunião realizada no dia 19/12/2023, deferiu a solicitação de vossas entidades, encaminhada pela Associação Médica Brasileira (AMB), acerca da criação da **Área de Atuação em Oncogenética**.



A partir de agora, é necessário aguardar a próxima publicação da resolução que atualiza a relação de especialidades e áreas de atuação médicas aprovadas pela CME. A Resolução CFM nº 2.330/2023 segue vigente.

É com grande satisfação que vemos concluído o processo de forma favorável e desejamos pleno êxito na condução.

Atenciosamente,


Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente


Dr. José Eduardo Lutaif Dolci
Diretor Científico



Critérios ANS para testagem

Pacientes com câncer de mama

- Idade ≤ 35 anos
- Idade ≤ 60 : triplo negativo
- Câncer de mama em homem
- História familiar limitada
- Idade 36-50
 - História familiar limitada
 - um segundo tumor primário da mama
 - ≥ 1 familiar de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama e/ou ovário
- História da família:
 - ≥ 1 parente de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama < 50 anos, ovário
 - ≥ 2 parentes de 1º, 2º e 3º graus com câncer de mama (em qq idade), pancreático ou de próstata (Gleason > 7)
 - Ancestralidade judaica Ashkenazi

ANEXO II

DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR

(RN 465/2021
e suas alterações)



Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline

Recommendation 1.1

All patients newly diagnosed with breast cancer with stage I-III or de novo stage IV/metastatic disease who are 65 years or younger at diagnosis should be offered *BRCA1/2* testing (Type: Formal Consensus; Agreement: 87.50%).

Recommendation 1.2

All patients newly diagnosed with breast cancer with stage I-III or de novo stage IV/metastatic disease who are older than age 65 should be offered *BRCA1/2* testing if:

- they are candidates for poly(ADP–ribose) polymerase (PARP) inhibitor therapy for early-stage or metastatic disease,
- they have triple-negative breast cancer,
- their personal or family history suggests the possibility of a pathogenic variant,
- they were assigned male sex at birth,
- they are of Ashkenazi Jewish ancestry or are members of a population with an increased prevalence of founder mutations (Type: Formal Consensus; Agreement: 92.50%).

Abordagem híbrida

teste universal para câncer de mama diagnosticados antes dos X anos
testar somente se tiver critérios após os X anos

- Mais fácil de lembrar
- Aproveita o fato de que a maioria das mutações (genes de alto risco) ocorrem naquelas diagnosticadas em idade mais jovem
- Poupa testes em pacientes mais idosas, com menor probabilidade de ter mutação clinicamente significativa e com maior probabilidade de ser identificada com hematopoiese clonal (por exemplo, mutações somáticas em *TP53*)
- Mais barato do que o teste universal para todos os pacientes com câncer de mama

Abordagem híbrida

Criteria	Sensitivity of detecting an existing mutation			% BC pts spared genetic testing	% of BC pts with mutation missed
	<i>BRCA1/2</i>	Hi Risk BC genes	Hi & mod risk BC genes		
ASBrS	100%	100%	100%	0%	0%
NCCN + all dx by age:					
≤ 65 yo	98%	95%	92%	21%	0.4% <i>BRCA1/2</i> 0.8% hi risk BC gene 2.3% any BC gene
≤ 60 yo	95%	91%	87%	31%	0.4% <i>BRCA1/2</i> 1% hi risk BC gene 2.1% any BC gene
NCCN v1.2020	87%	79%	70%	52%	0.7% <i>BRCA1/2</i> 1.4% hi risk BC gene 3.6% any BC gene

Recomendação 1 - Abordagem híbrida testar ≤ 65 anos + acima com critérios

- Restringiu para BRCA1/2
 - Mais seguro, pois tem respaldo científico para modificação de condutas

Câncer de mama BRCA1/2

Há mudança de conduta em todos os estadios!

Estadio	QT adj (iPARP)	Mastectomia bil	Salpingo-ooforectomia	Seguimento RM	QT paliativa (iPARP)
EC I	não	sim	sim	sim	não
EC II	sim	sim	sim	sim	não
EC III	sim	sim	sim	sim	não
EC IV	-	não	? (sim, se RH+)	não	sim

Recomendação 1 - Abordagem híbrida testar ≤ 65 anos + acima com critérios

- Restringiu para BRCA1/2
 - Mais seguro, pois tem respaldo científico para modificação de condutas
 - **Ponto de discussão:** painel multigênico é realizado na maioria dos cenários
 - Recomendação 1.3. Pacientes que estão passando por testes de BRCA1/2 também devem ser oferecidos testes para outros genes de predisposição ao câncer, conforme sugerido por sua história pessoal ou familiar.

Recomendação 1 - Abordagem híbrida testar ≤ 65 anos + acima com critérios

- Restringiu para BRCA1/2
 - Mais seguro, pois tem respaldo científico para modificação de condutas
 - Ponto de discussão: painel multigênico é realizado na maioria dos cenários
- Falta mencionar CDIS – por quê?
 - Diminuir número de pacientes testadas?
 - **Ponto de discussão:** a maioria das diretrizes englobam CDIS

Recomendação 1 - Abordagem híbrida testar ≤ 65 anos + acima com critérios

- Restringiu para BRCA1/2
 - Mais seguro, pois tem respaldo científico para modificação de condutas
 - Descasado da prática, pois painel multigênico é realizado na maioria dos cenários
- Faltou mencionar CDIS – por que?
 - Diminuir número de pacientes testadas
 - Ponto de discussão: a maioria das diretrizes englobam CDIS
- Por que não indicar teste universal para pacientes com câncer de mama?
 - Evitar testagem em aproximadamente 20% das pacientes
 - Reduz impacto econômico e facilita implementação por não sobrecarregar o sistema
 - Será que no Brasil estamos preparados para esticar tanto a corda?

TODAS AS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA!



Consensus Guideline on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer

2. **Genetic testing should be made available to all patients with a personal history of breast cancer.** Recent data support that genetic testing should be offered to each patient with breast cancer (newly diagnosed or with a personal history). If genetic testing is performed, such testing should include BRCA1/BRCA2 and PALB2, with other genes as appropriate for the clinical scenario and family history. For patients with newly diagnosed breast cancer, identification of a mutation may impact local treatment recommendations (surgery and potentially radiation) and systemic therapy. Additionally, family members may subsequently be offered testing and tailored risk reduction strategies.

1 step forward – general population testing

”

“No woman with a mutation in BRCA1 or BRCA2 should die of breast or ovarian cancer. It is completely preventable and unnecessary.”

-Mary-Claire King, PhD





BRCA testing launched for people of Jewish ancestry in England



On Feb 1, 2024, the National Health Service (NHS) in England launched a national BRCA gene testing programme for all adults with Jewish ancestry (ie, at least one Jewish grandparent).

Lancet Oncol 2024

Published Online

February 8, 2024

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00087-1)

[S1470-2045\(24\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00087-1)

For more on the **national BRCA gene testing programme** see

Contras

testar todas as pacientes com câncer de mama

- Recursos limitados
 - ~ 200 médicos com formação em aconselhamento genético de câncer no Brasil
 - Pela ANS – pedir teste genético: oncologista clínico, hematologista ou geneticista
- R\$ 100 milhões / ano para testar todos os novos casos de câncer de mama (sem aconselhamento)
- O seguro nem sempre pode pagar se não atender aos critérios da ANS e não está disponível no SUS
 - aumentar as disparidades de acesso aos testes

Recomendação 1 - Abordagem híbrida testar ≤ 65 anos + acima com critérios

- Restringiu para BRCA1/2
 - Mais seguro, pois tem respaldo científico para modificação de condutas
 - Descasado da prática, pois painel multigênico é realizado na maioria dos cenários
- Faltou mencionar CDIS – por que?
 - Diminuir número de pacientes testadas
 - Ponto de discussão: a maioria das diretrizes englobam CDIS
- **Por que não indicar teste universal para pacientes com câncer de mama?**
 - Evitar testagem em aproximadamente 20% das pacientes – reduz impacto econômico e facilita implementação por não sobrecarregar o sistema
 - Será que no Brasil estamos preparados para esticar tanto a corda?
 - Evitar testes em cenários com reduzido benefício clínico

Precisa de teste genético?

- Câncer de mama luminal A, EC I
- 90 anos
- Doença de Alzheimer
- Filha única
- Não teve filhos



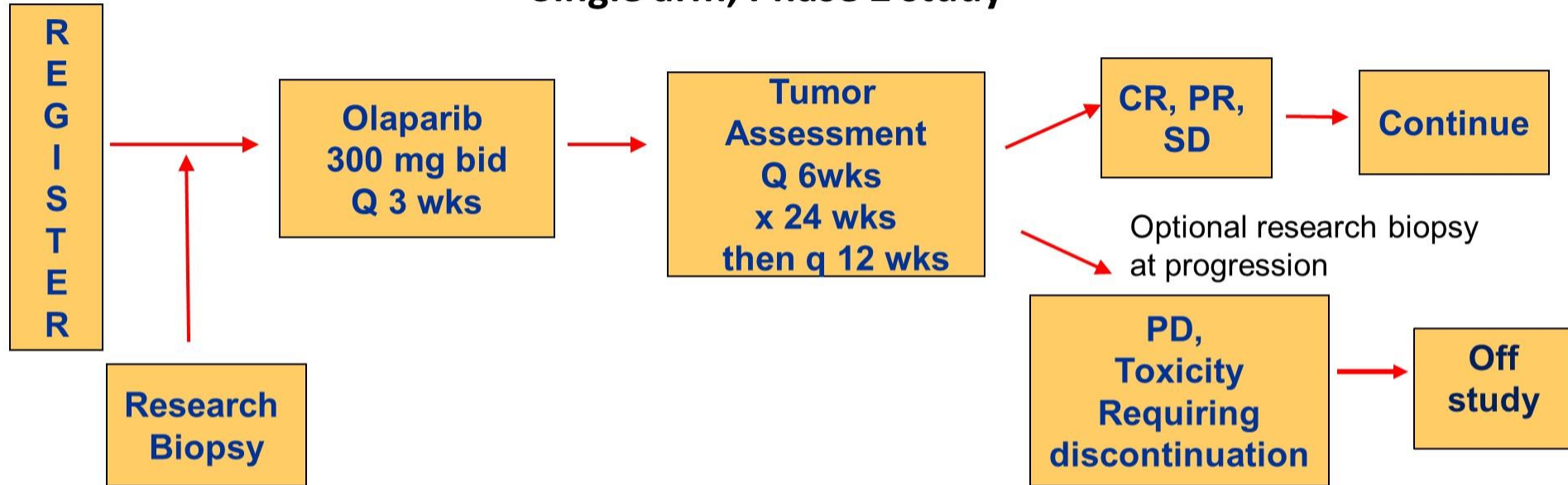
Recomendação 2

Call to action – BRCA1/2 testing

- Recomendação 2.1:
 - Candidatas para iPARP com câncer de mama recorrente independentemente da história familiar
- Recomendação 2.2:
 - Segundo câncer primário, seja na mama contralateral ou ipsilateral
- Qualifying statement – Is PALB2 getting ready for prime time?
 - Pequenos estudos com iPARP demonstram altas taxas de resposta em mulheres com câncer de mama metastático e variantes patogênicas germinativas em PALB2.

Schema: Olaparib Expanded

Single arm, Phase 2 study



Cohort 1: Germline Mutation

Cohort 2: Somatic Mutation

sBRCA1/2 allowed if *gBRCA* negative

ATM, ATR, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1 (FANCF), CHK1 (CHEK1), CHEK2, CDK12, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCF, MRE11A, NBN (NBS1), PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D, WRN



Recomendação 3

Duty to recall

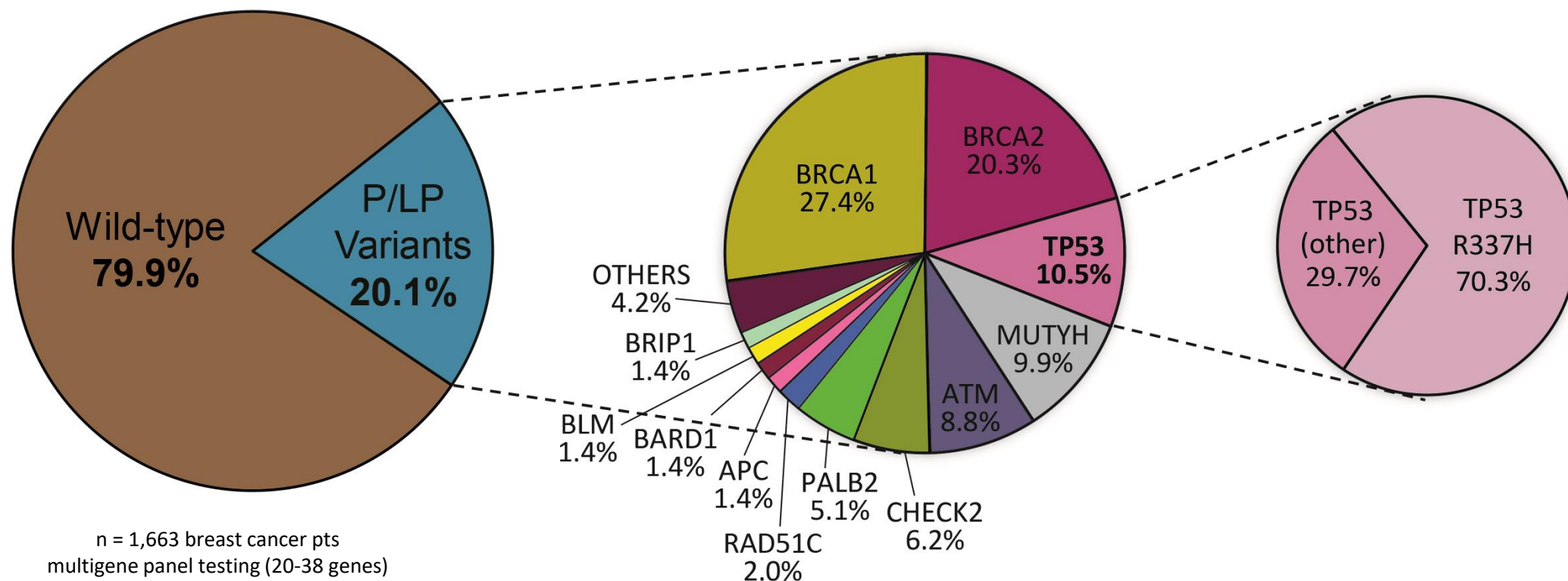
- Recomendações 3.1. e 3.2.
 - Traz uma alerta para reabordar a testagem de BRCA1/2 para todas as pacientes em seguimento que preenchem os novos critérios e que no passado não eram candidatas a testagem

Recomendação 4

Painel multigênico – point of no return

- Recomendação 4.1:
 - Testar genes de alta penetrância além de BRCA1/2, incluindo PALB2, TP53, PTEN, STK11 e CDH1, poderia informar a terapia, influenciar a tomada de decisão cirúrgica, refinar estimativas de riscos de segundo câncer primário e informar a avaliação de risco familiar, e portanto deve ser oferecido aos pacientes apropriados.

Frequência de câncer hereditário no Brasil



➤ 335 (20.1%) pts carried germline pathogenic variants:

- ❖ 167 (10.0%) in BRCA1/2
- ❖ 122 (7.3%) in BC actionable non-BRCA genes
- ❖ 47 (2.8%) in candidate genes or other cancer predisposition genes

➤ TOP 3 mutated genes

- ❖ BRCA1 (27.4%), BRCA2 (20.3%), **TP53 (10.5%)**

Recomendação 4

Painel multigênico – point of no return

- Recomendação 4.2:
 - Testar genes de câncer de mama de penetrância moderada atualmente não oferece benefícios para o tratamento do câncer de mama índice, mas pode informar os riscos de segundo câncer primário ou a avaliação de risco familiar, e portanto pode ser oferecido aos pacientes apropriados que estão passando por testes de BRCA1/2

Diretriz da ASCO para câncer de mama hereditário

- Para pacientes com câncer de mama com mutações germinativas em CHEK2 ou ATM, as decisões de terapia local NÃO devem ser baseadas na presença da mutação isoladamente
 - RTx não deve ser evitada
 - Outros fatores (idade do dx, história familiar) devem ser usados na decisão mastectomia bilateral
 - Se não houver mastectomia - ressonância magnética anual da mama (+ mamografia) recomendado

Recomendação 5 - ALERTAS

Como conseguir implementar corretamente no sistema!

- Recomendação 5.1:
 - Pacientes submetidos a testes genéticos devem receber informações suficientes antes do teste para fornecer consentimento informado
 - Modelos alternativos de aconselhamento

Mas quem vai fazer o aconselhamento?

Modelos alternativos de aconselhamento usando tecnologia



Telephone
(provider mediated)



Real-time two way videoconferencing
(provider mediated)

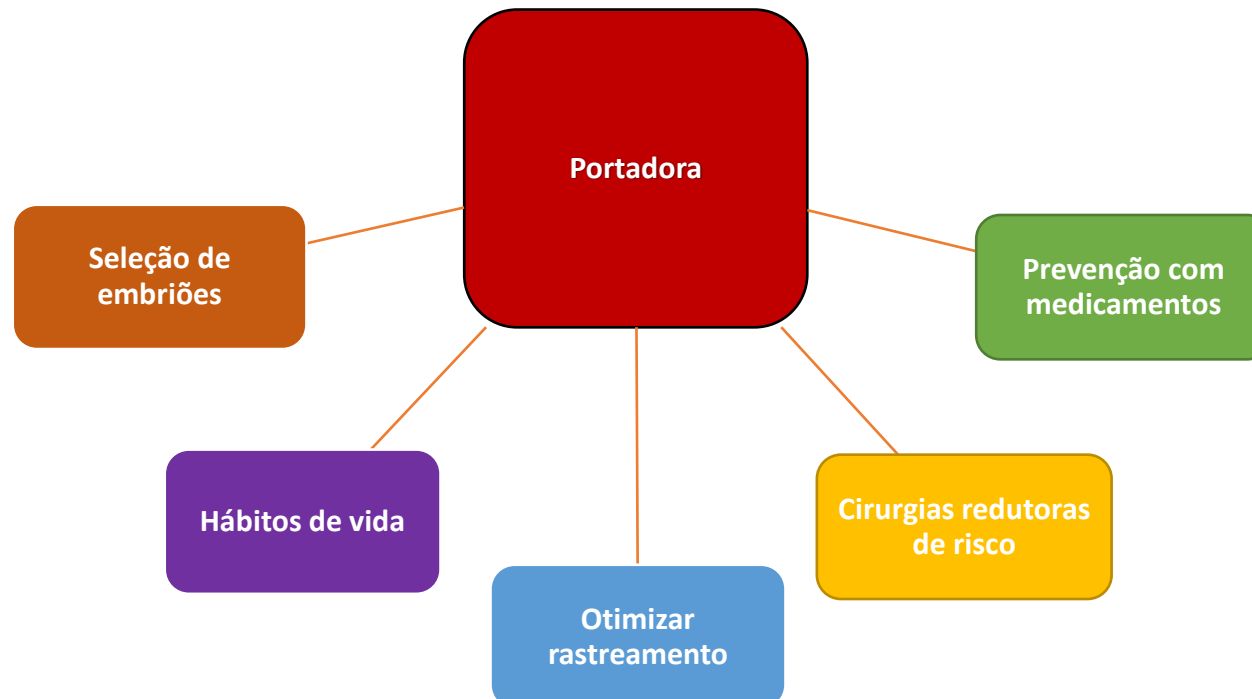


eHealth/mHealth
(+/- provider mediated)

Recomendação 5 - ALERTAS

Como conseguir implementar corretamente no sistema!

- Recomendação 5.2: Duty to warn the family members
 - Pacientes com variantes patogênicas devem receber aconselhamento genético pós-teste individualizado e serem oferecidos encaminhamento para um provedor experiente em genética clínica do câncer.



Recomendação 5 - ALERTAS

Como conseguir implementar corretamente no sistema!

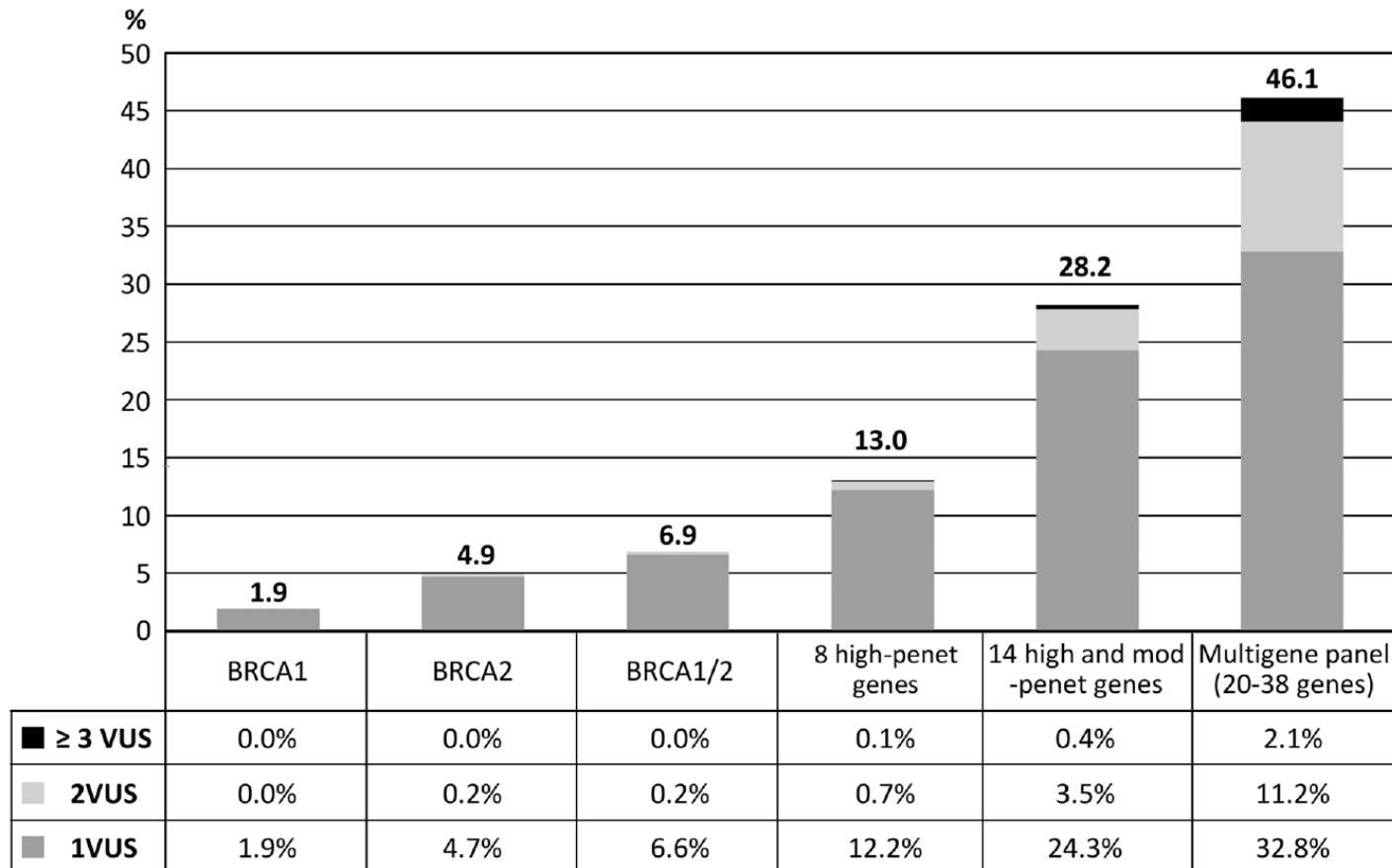
- **Recomendação 5.3:**
 - Variantes de significado incerto (VUS) não devem alterar o manejo.
 - Os pacientes devem ser informados de que variantes de significado incerto podem ser reclassificadas como patogênicas, e devem compreender que o acompanhamento periódico é necessário.

Calcanhar de Aquiles

Cuidado! Caso utilizar esta informação, a maior chance é de errar.



Frequência de variantes de significado incerto (VUS)



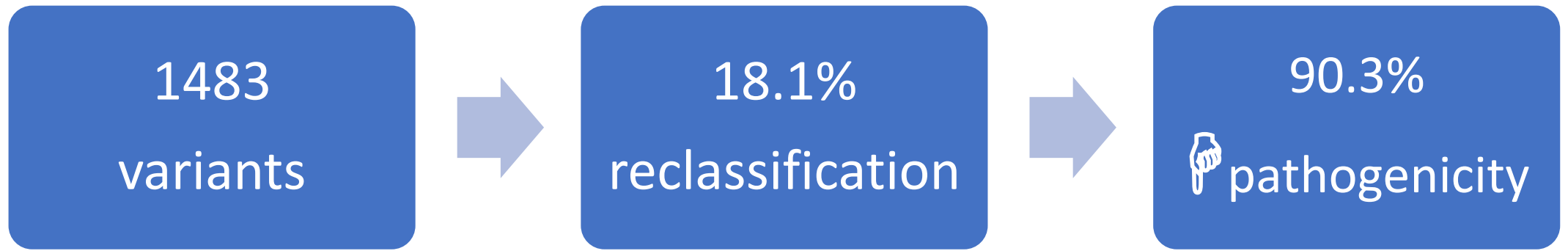
High-penetrant genes: BRCA1, BRCA2, CDH1, NF1, PALB2, PTEN, STK11 and TP53; moderate-penetrant genes: ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, RAD51C and RAD51D.

- 767 distinctive VUS
- overall VUS rate was 46.1%
- compared to a BRCA1/2 test, panel test increased in 12 times the chance of finding a VUS

❖ OR = 11.6; 95% CI: 9.4–14.4; $p < 0.0001$

Prospective Study of Cancer Genetic Variants: Variation in Rate of Reclassification by Ancestry

Thomas P. Slavin*, Lily R. Van Tongeren*, Carolyn E. Behrendt*, Ilana Solomon, Christina Rybak, Bita Nehoray, Lili Kuzmich, Mariana Niell-Swiler, Kathleen R. Blazer, Shu Tao, Kai Yang, Julie O. Culver, Sharon Sand, Danielle Castillo, Josef Herzog, Stacy W. Gray[†], Jeffrey N. Weitzel[†]



Follow up = 3.55 years

Contras

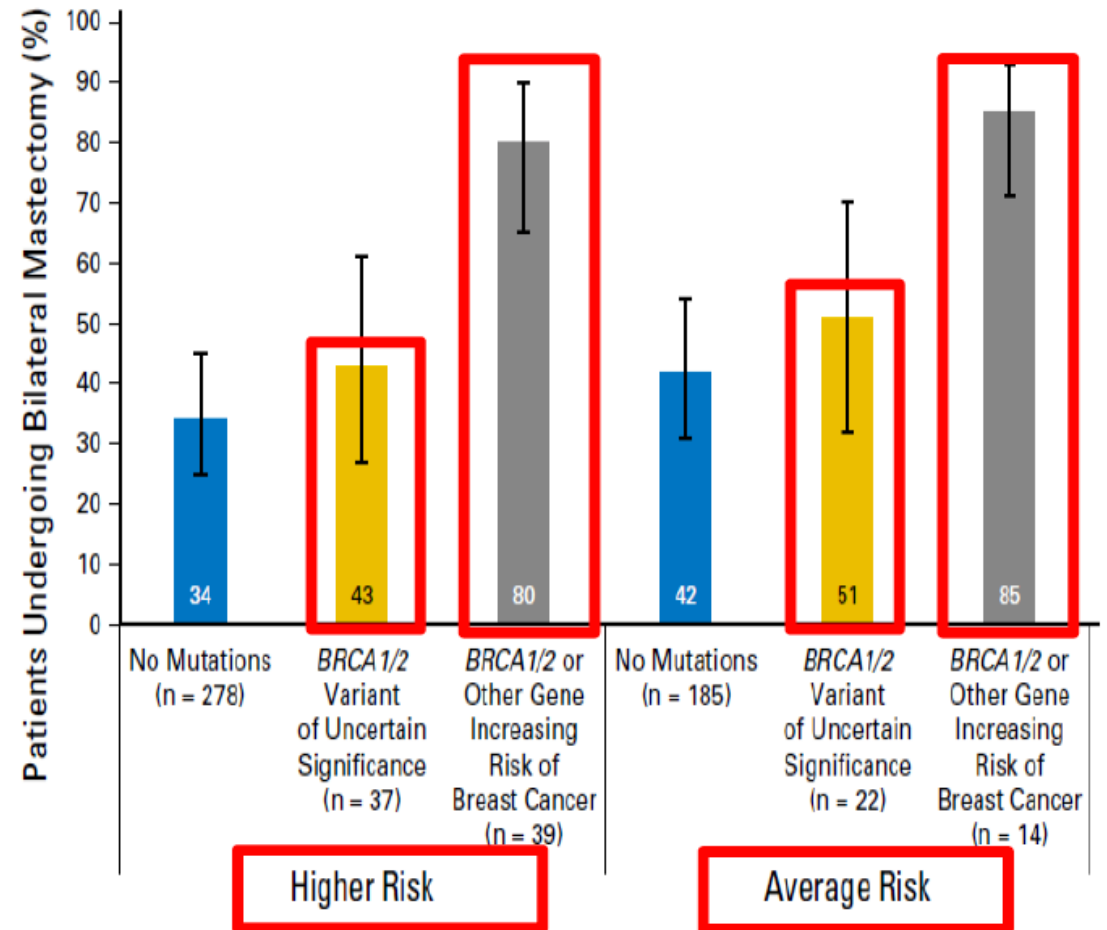
Danos potenciais da identificação de VUS

- Interpretação incorreta do significado clínico
 - Mastectomias desnecessárias
 - Evitar radiação
 - Salpingo-ooforectomia (BSO) bilateral desnecessária

Contras

VUS em BRCA1/2 - aumento de mastectomia bilateral

- Pts com ca mama no banco de dados SEER (Geórgia e LA) que se submeteram teste genético
 - 57% preenchem os critérios da NCCN, “maior risco”
 - 42% não, “risco médio”
- Pts com VUS em BRCA1/2:
 - 40-50% fizeram mastectomia bilateral



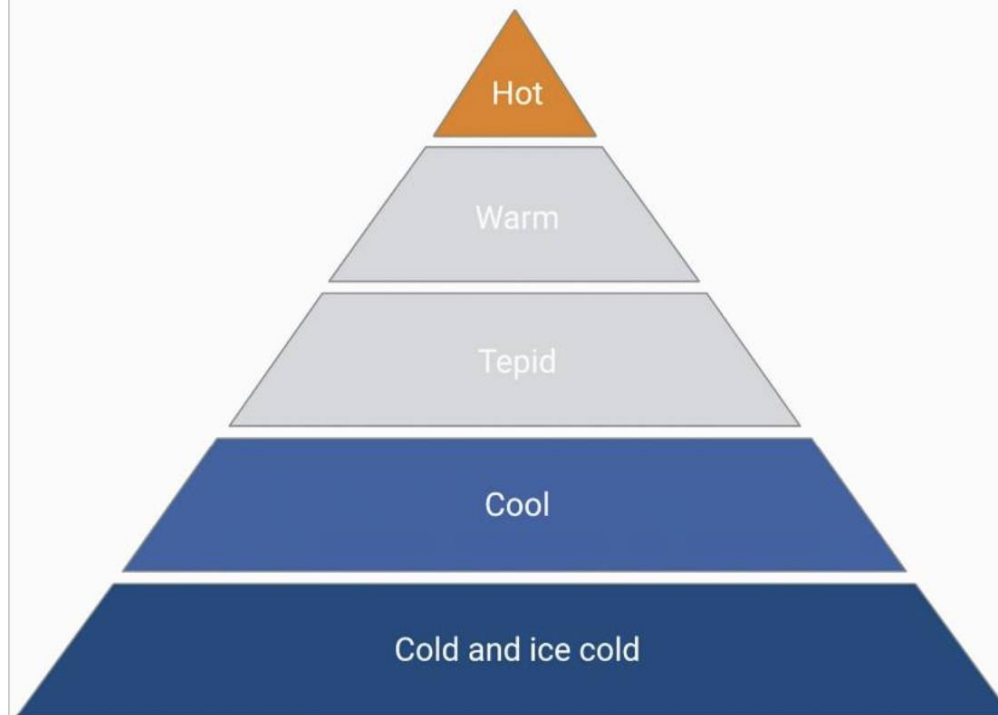
Contras

Salpingo-ooforectomias desnecessárias

- Prospective Registry of MultiPlex Testing (PROMPT)
- Examinar a frequência de salpingo-ooforectomia bilateral profilática (SOB) em indivíduos com alterações genéticas sem risco de câncer de ovário > 5%
- Resultados:
 - ↑ SOB naqueles com VUS nos genes de câncer de ovário (BRCA1/2, Lynch, BRIP1, RAD51C, RAD51D)
 - 10-19% com mutação em CHEK2, ATM, PALB2 relatou SOB
 - Às vezes SOB em pacientes <50 anos
- Limitações do estudo
 - Alguns SOB podem ter sido para terapêuticas (vies)
 - SOB pode ser apropriado para alguns pacientes (por exemplo, mutação PALB2 e história familiar de câncer de ovário)

Como solucionar as VUS?

Variants of uncertain significance (VUSs) are commonly encountered with genetic testing



Few VUSs are ultimately considered diagnostic

Follow-up testing in parents may help with interpretation

Classifications can change over time

Most VUSs are not suspicious

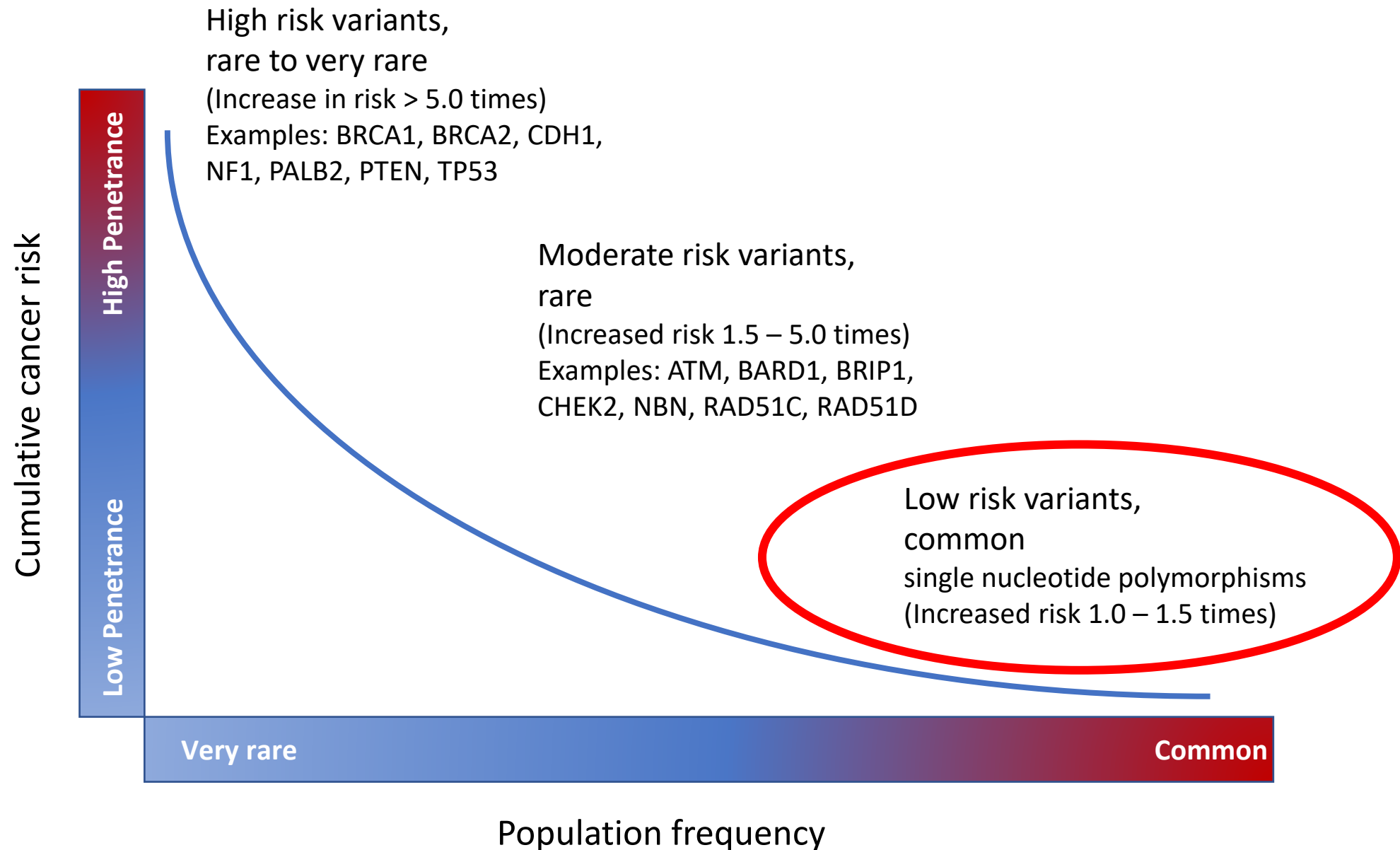
Clinical factors that influence interpretation of a VUS include:

- Pre-test probability for the associated genetic condition
- Presence or absence of features that are relatively specific for the genetic condition

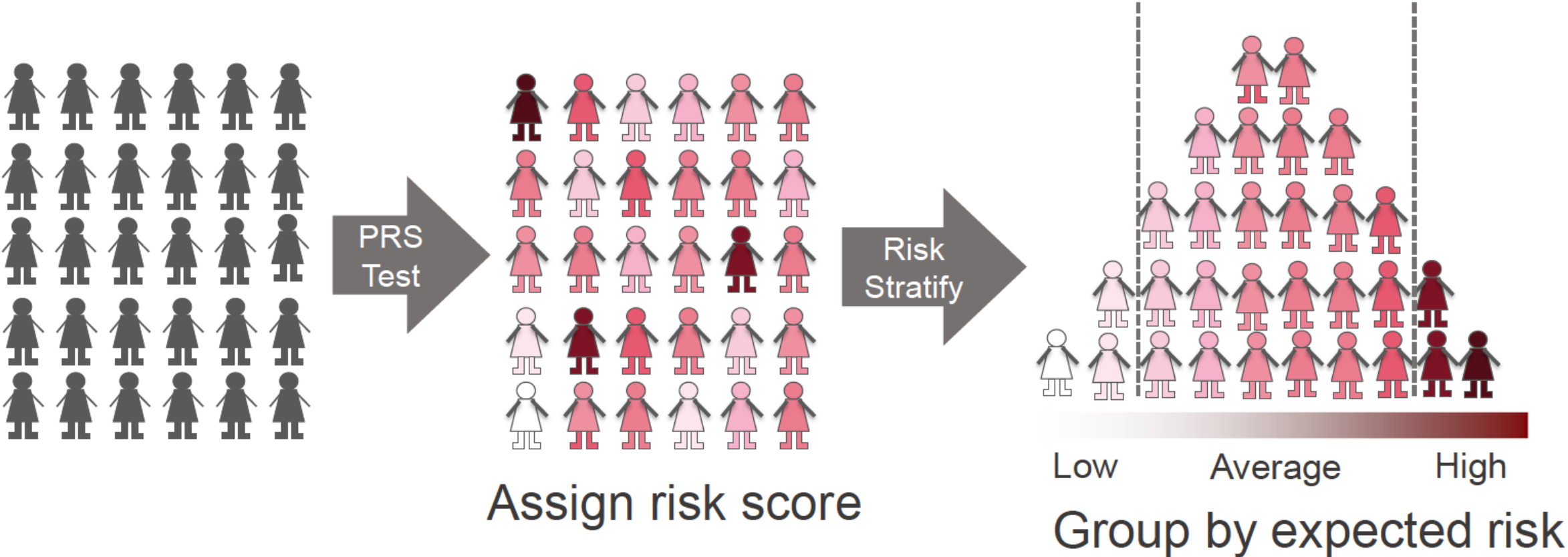
Conclusões 1

- A identificação de pacientes BRCA1/2 mutadas com câncer de mama modifica condutas terapêuticas em todos os estádios;
 - A imensa maioria das pacientes tem benefício após identificação de mutações BRCA1/2 => este fato dá respaldo a ampliação dos critérios de testagem
 - Call to action & Duty to recall
 - Faz sentido deixar as pacientes com CDIS de fora?
- A tendência de ampliar os critérios de testagem é irreversível
 - Os critérios de testagem com cobertura pela ANS não são ruins, mas estão ficando muito distantes das recomendações internacionais
 - Modelos alternativos de aconselhamento precisam ser validados e implementados na população brasileira
 - O terreno para propor a testagem universal da população está sendo preparado (testar todas as mulheres aos 30 anos?)

Estratificação de risco – alto, moderado, baixa penetrância

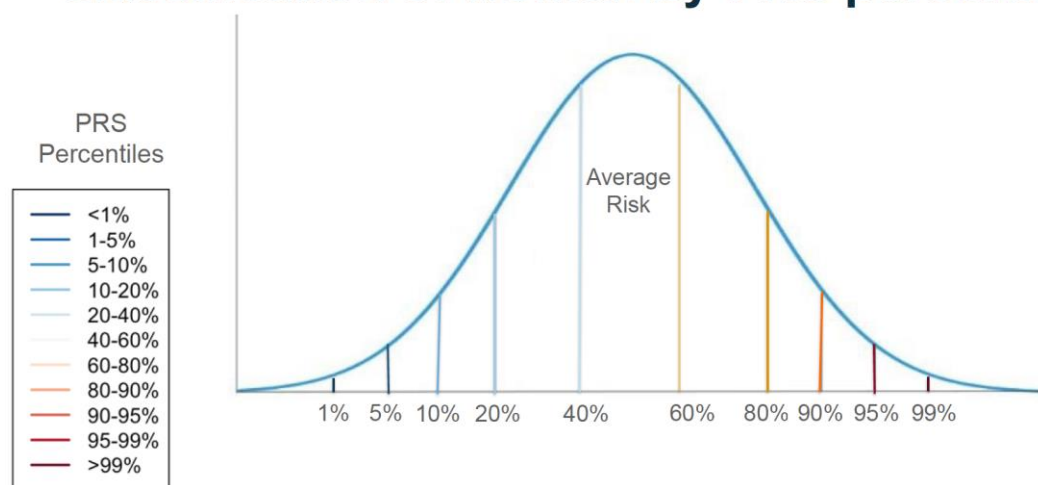


Breast cancer risk stratification using PRS

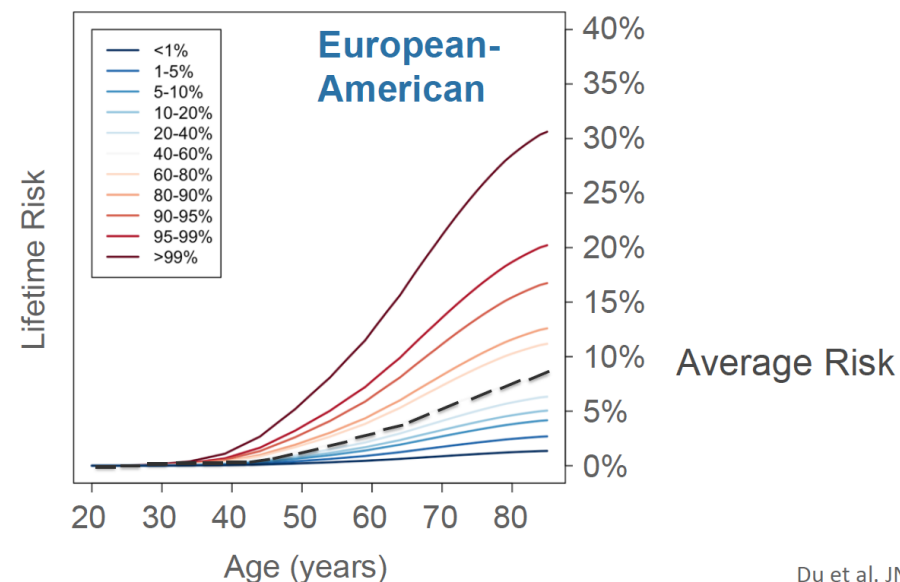


Estratificação de risco de câncer populacional

Classification of women by PRS percentiles



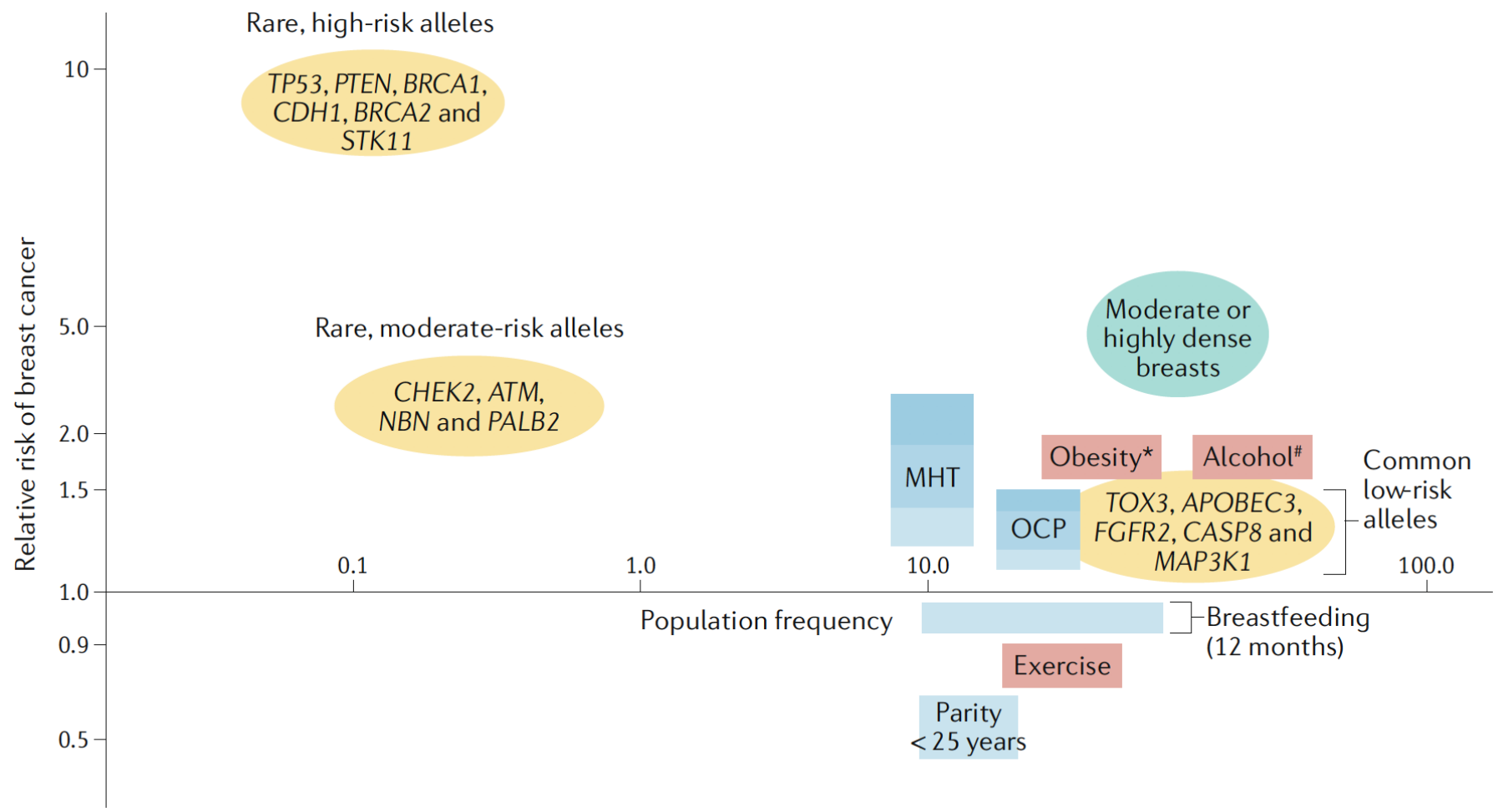
Substantial risk stratification by 313-SNP PRS



Du et al. JNCI 2021

Du et al. JNCI 2021

Modificadores de risco para câncer de mama & frequência populacional



Estratificação de risco de câncer populacional

Multifactorial breast cancer risk prediction algorithms for risk stratification

Tailored intervention

Assessment

Health economic analysis

Large-scale genetic and epidemiological studies and Biobanks



- Identify risk factors
- Estimate individual and combined risks
- Risk model synthesis

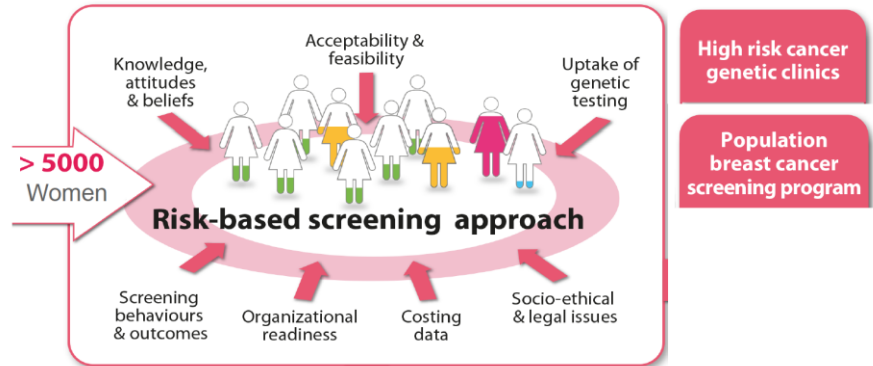
Algorithm development

Estudos de câncer de mama baseado em risco usando PRS

PRESPECTIVE I&I: Pre-implementation studies of risk-based screening in Canada



Jacques Simard



Brooks et al. J. Pers. Med. 2021, 11(6), 511



Randomized risk-based screening trial



Suzette Delalogue



85,000 Women

- Risk-based vs. Standard
- Randomized

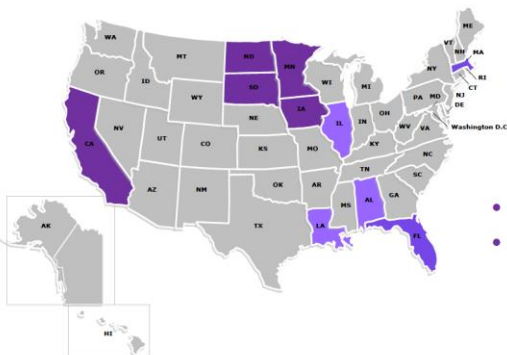
Belgium, France, Israel, Italy, United Kingdom and Spain

<https://www.mypebs.eu>

Wisdom Risk-based mammography study in the USA



Laura Esserman



70,000 women

- Risk-based vs. Annual
- Randomized and Self-selection

New prospective cohort in the UK



- Research resource
- UK National Genomics Strategy
- PRS delivery at scale
- Inform future policy decisions

5 Million Participants

<https://ourfuturehealth.org.uk>

Conclusões 2

- A maior parte das pacientes realizam painéis multigênicos – point of no return
 - É esperado um grande número de VUS – avise seu paciente antes do teste
 - Mutações em genes de alto vs. moderado risco – manejar apropriadamente conforme o risco
- No Brasil, a mutação TP53 R337H é muito prevalente e recomendações brasileiras não podem deixar de contemplar esta peculiaridade da nossa população
 - Este fato adiciona uma camada extra de complexidade à implementação de testagem no SUS
- Testar os familiares – pode ser a informação de saúde mais valiosa de suas vidas!

Muito Obrigado!

rodrigo.guindalini@oncologiadador.com.br

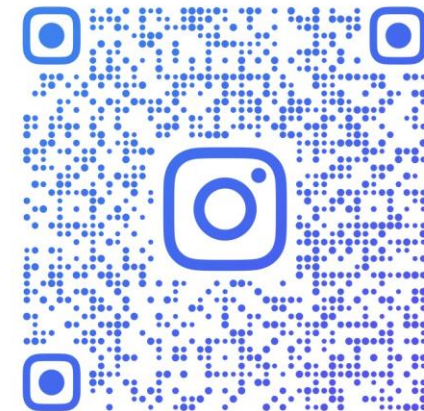


@drrodrigoguindalini



@drrodrigoguindalini

pergunta?



@DRRODRIGOGUINDALINI