

Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovário candidatos à mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*: uma revisão de literatura

Investigation of the clinical profile of patients candidates for mutation in BRCA1 and BRCA2 genes: a literature review

Giovana GOMES ESTANISLAU¹, Luciana DE ANDRADE AGOSTINHO^{2,3,4}.

(1) Discente do curso de Bacharelado em Biomedicina. Centro Universitário UNIFAMINAS. Muriaé – MG, Brasil.

(2) Docente e Coordenador do curso de Bacharelado em Biomedicina. Centro Universitário UNIFAMINAS. Muriaé – MG, Brasil.

(3) Supervisora do setor de Biologia Molecular do Hospital do Câncer de Muriaé (Fundação Cristiano Varella). Muriaé – MG, Brasil.

(4) Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

Autor correspondente:

Giovana Gomes Estanislau (giovanaestanislau1@gmail.com)

Luciana de Andrade Agostinho (polucita@yahoo.com.br)

Centro Universitário UNIFAMINAS.

Av. Cristiano Ferreira Varella, 655 - Bairro Universitário.

36888-233. Muriaé (MG), Brasil.

Tel: 55-32-37297500.

Conflitos de interesses: Esta pesquisa não possui financiamento ou conflitos de interesse com qualquer instituição.

Agradecimentos: Os autores agradecem aos pacientes com câncer de mama e/ou ovário assistidos na Fundação Cristiano Varella que, de alguma forma, despertaram o interesse em se realizar esta revisão.

Recebido: 10/07/2019

Revisado: 25/09/2019

Aceito: 25/09/2019

Editor de Seção:

Dr. Sandro Soares de Almeida

Afiliação do Editor:

Hospital Israelita Albert

Einstein.

Resumo

Há uma grande variabilidade em literatura nas formas de descrição do quadro clínico, diagnóstico, tratamento e critérios utilizados para a realização do teste genético associado ao câncer de mama e ovário. O objetivo foi realizar uma revisão de literatura sobre câncer de mama e ovário, com investigação do fenótipo e genótipo de pacientes afetados e suspeitos de mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Além de investigar a variabilidade dos dados apresentados pelos estudos sobre este tema. A revisão foi realizada nos bancos de artigos Pubmed e Scielo de 1997 a 2017. Os dados analisados foram: critérios para a realização do teste genético, frequência das mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, características tumorais, histórico familiar, aconselhamento genético, tratamento e idade do diagnóstico dos indivíduos afetados. Foram selecionados 23 estudos, dentre os 419 reportados no início da busca nos bancos de artigos Pubmed e Scielo. Todos os estudos relataram histórico familiar de câncer, 16 artigos apresentaram a média de idade no momento do diagnóstico, 11 descreveram sobre características tumorais, 21 sobre a prevalência das mutações e apenas 4 relataram realizar o aconselhamento genético. Todos os dados foram detalhados e comparados nesta revisão. A maior parte dos estudos utilizam conceitos e termos heterogêneos e, poucos descrevem adequadamente a associação entre o fenótipo e o genótipo dos casos investigados. A variabilidade dos dados relatados em cada estudo dificulta a comparação fidedigna dos mesmos quando são analisados em conjunto, além de tornar a compreensão destes estudos complexa pela comunidade científica.

Palavras-chave: *BRCA1*; *BRCA2*; câncer.

Abstract

There is a great variability in literature in the forms of clinical description, diagnosis, treatment and criteria used for the genetic test on breast and ovarian cancer. The aim of this study was to conduct a literature review about breast and ovarian cancer, investigating the phenotype of the affected patients and the frequency of the mutation in BRCA1 and BRCA2 genes. We also investigated the data variability reported in these studies. This study was performed in Pubmed and Scielo databases from 1997 to 2017. The analyzed data were: criteria for genetic testing, frequency of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes, tumor characteristics, family history, genetic counseling, treatment and age of diagnosis in affected patients. Twenty-three studies were selected from 419 articles at the beginning of our search in the Pubmed and Scielo database. All studies reported the family history of cancer, 16 articles presented the mean age at diagnosis, 11 described tumor characteristics, 21 described the prevalence of mutations and only 4 reported genetic counseling. All data were reported and compared in this review. Most studies use heterogeneous concepts and terms, and only few studies properly describe the association between the phenotype and genotype of the investigated cases. The variability of the reported data in each study makes it difficult to reliably compare them when analysed together, besides it makes the understanding of these studies complex by the scientific community.

Keywords: *BRCA1*; *BRCA2*; cancer.

1 Introdução

Dentre todos os casos de câncer de mama no mundo, 10% são atribuídos a fatores hereditários causados por mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. A maior parte destes casos de câncer está relacionada com a síndrome hereditária do câncer de mama e ovário (APOSTOLOU e FOSTIRA, 2013; MCGUIRE, 2014; VYSOTSKAIA *et al.*, 2017). Em 2018, foram estimados 2,1 milhões de casos novos e 627 mil óbitos devido ao câncer, de acordo com as últimas estatísticas mundiais do Globocan 2018 (BRAY *et al.*, 2018). Um dos preditores mais utilizados, associados ao desenvolvimento de câncer de mama e ovário, são as variantes patogênicas encontradas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (INCA, 2009). O gene *BRCA1* quando se encontra alterado aumenta o risco de ocorrência em se desenvolver o câncer de mama em 72%, e o *BRCA2*, em 69%. As chances dos genes *BRCA1* e *BRCA2* relacionadas ao desenvolvimento do câncer de ovário são de 44% e de 17%, respectivamente (ONCOGUIA, 2017). Além dos genes *BRCA*, existem outros genes de susceptibilidade para o câncer de mama e ovário como o *PTEN*, o *STK11*, o *CDH1*, o *ATM*, o *MUTYH*, o *CHEK2* e o *TP53*, sendo o último responsável pela Síndrome de *Li Fraumeni* (CHOMPRET *et al.*, 2000; TAN *et al.*, 2012; RICH *et al.*, 2015; TUNG *et al.*, 2015). Apesar do câncer de ovário ter alta associação com mutações do gene *BRCA1*, portadores de mutações no mesmo gene também podem estar predispostos ao desenvolvimento de câncer de mama e de próstata. Em relação às mutações do gene *BRCA2*, outros tipos de câncer estão associados além do de mama, o de ovário, de próstata, de pâncreas, de estômago, de intestino e das vias biliares, em ambos os sexos (WELCSH e KING, 2001; INCA, 2017). Há uma grande variabilidade, relatada em literatura mundial, relacionada ao quadro clínico, ao diagnóstico, ao tratamento e aos critérios utilizados para a realização do teste genético de pacientes investigados com câncer de mama e ovário (AZZOLLINI *et al.*, 2016). Para que o teste genético dos genes *BRCA1* e *BRCA2* seja solicitado, os pacientes devem se enquadrar em alguns critérios. As diretrizes mais conhecidas são estabelecidas pela *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e pela *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL, 2003; INCA, 2009; GREENBERG *et al.*, 2011). A identificação dos genes envolvidos em um caso de câncer possibilita um melhor entendimento da doença, por meio do diagnóstico precoce, estabelecimento do prognóstico e do tratamento (GARNIS *et al.*, 2004). No Brasil, a maior parte das famílias e pacientes com

doenças genéticas desconhece sua condição médica, além disso, a maior parte dos casos não são investigados de maneira adequada a evidenciar os fatores genéticos associados ao fenótipo observado (BRUNONI, 2002). Para que esta associação seja determinada, é importante que o Aconselhamento Genético (AG) seja realizado. O AG é um processo educacional complexo que proporciona informações ao indivíduo e/ou a sua família sobre a probabilidade de ocorrência e investigação da causa genética de um fenótipo alterado em busca de prevenção e melhor prognóstico (COELHO *et al.*, 2018). Essa prática possibilita ajudar os pacientes a entenderem a causa de suas condições hereditárias, além de adquirirem uma percepção ampla de como essa condição afeta as suas relações sociais e sua condição de saúde (SALES e LAJUS, 2018). Uma avaliação genética, por profissional habilitado e capacitado, é o primeiro passo para se realizar a investigação do gene de forma adequada com direcionamento proporcionado pela suspeita clínica. Quando o teste é solicitado com base em critérios bem determinados, existe uma chance maior em se achar a mutação responsável por causar o fenótipo alterado (VIEIRA *et al.*, 2017). De acordo com a Agência Nacional de Saúde (ANS), 47,3 milhões de beneficiários da população brasileira possuem plano médico-hospitalar (ANS, 2019), porém, conforme a Resolução Normativa nº 387/2015, a prescrição do teste deve ser realizada por um geneticista (ANS, 2016), especialidade médica encontrada em baixo número no Brasil. Além disso, a ANS relata que o teste genético deve ser oferecido também à família do paciente diante de critérios pré-estabelecidos pela própria normativa como: histórico familiar positivo com 1º, 2º, ou 3º grau, diagnóstico de câncer antes dos 50 anos ou dois casos de câncer diferentes no mesmo indivíduo (ANS, 2018). Devido a heterogeneidade dos casos de câncer existentes e dos relatos em literatura com abordagens distintas, faz-se necessário um maior estudo sobre o tema. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre câncer de mama e/ou ovário, com investigação dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, além dos seguintes aspectos: critérios utilizados para solicitar o teste genético, histórico familiar, aspectos clínicos e genéticos de cada indivíduo, realização do aconselhamento genético, tipo de tratamento e idade do diagnóstico dos indivíduos afetados.

2 Material e métodos

A revisão foi realizada por meio das palavras-chave: *BRCA1*, *BRCA2* e câncer nos bancos de artigos Pubmed e Scielo. A revisão foi elaborada com estudos existentes entre 1997 a

2017, para que se pudesse entender o panorama do desenvolvimento da doença e as condutas clínicas associadas. Os artigos selecionados investigaram os genes *BRCA1* e *BRCA2* associados ao fenótipo câncer de mama e/ou ovário. Os critérios de inclusão na seleção dos artigos foram: realização de testes genéticos para os genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, indivíduos com câncer de mama e/ou ovário e estudos com análise familiar. Os critérios de exclusão foram: artigos com os dados, referentes aos critérios de inclusão, incompletos e/ou pouco consistentes, como histórico familiar, frequência das mutações encontradas e descrição da amostra pouco clara. As etapas de seleção dos artigos de acordo com o tema investigado foram: primeiro, pelo título, depois, pelo resumo e, por último, pela análise do artigo completo. Nenhum artigo encontrado fora destes bancos foi adicionado manualmente nesta revisão. A seleção dos artigos foi realizada em concordância por dois pesquisadores. Todos os dados investigados em cada artigo foram tabulados e tiveram a análise estatística descritiva realizada pelo SPSS (versão 17). As variáveis tabuladas, provenientes de cada artigo foram: critérios utilizados para a indicação do teste genético, frequência das mutações encontradas em cada estudo *BRCA1* e *BRCA2* de

acordo com o fenótipo de cada paciente, características anatomopatológicas do tumor, histórico familiar, realização ou não do aconselhamento genético, tipo de tratamento e idade do diagnóstico dos indivíduos afetados. Como as variáveis tabuladas não foram as mesmas utilizadas nos critérios de inclusão, os artigos que não reportaram todas, não foram excluídos desta revisão, e sim, foram identificados por não conterem as mesmas. Diferente dos estudos que foram excluídos por terem os critérios de inclusão relatados de forma incompleta.

3 Resultados

3.1 Casuística

Foram encontrados 419 artigos no banco de dados Pubmed e 57 no Scielo e as etapas de seleção foram realizadas conforme figura 1. A seleção dos artigos pelo título e pelo resumo foi realizada de acordo com o tema câncer de mama e/ou ovário com testagem genética para os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Apenas um artigo, encontrado em ambos os bancos de dados, foi eliminado no momento da análise do resumo. Após análise do texto completo, 23 artigos foram utilizados nesta revisão.

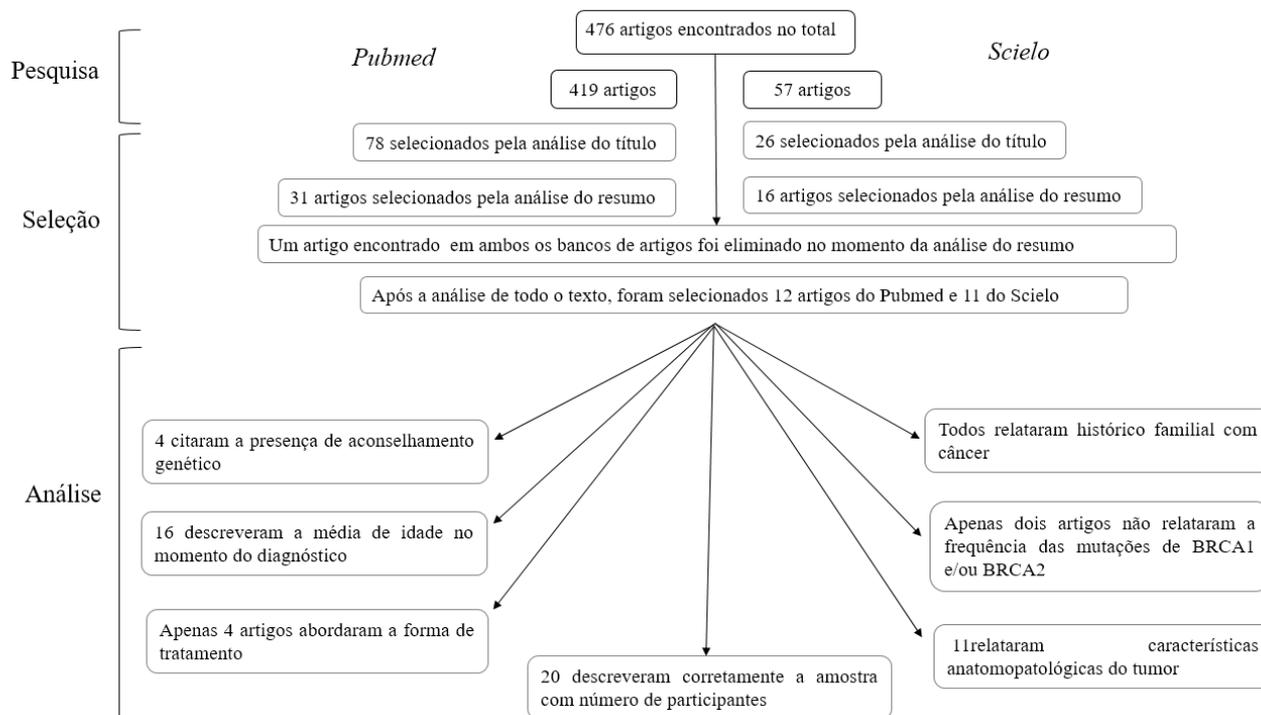


Figura 1. Fluxograma com as etapas de seleção dos artigos para a revisão.

Dos 23 artigos selecionados, todos continham informações sobre frequência de mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, indivíduos com câncer de mama e/ou ovário e informações associadas ao histórico familiar. Em 20 estudos, os autores descreveram de forma clara o *n* amostral investigado. Um total de 29.360 indivíduos investigados foram relatados com câncer de mama e/ou ovário, sendo que 25.433 tinham mutações em pelo menos um dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Dentre os indivíduos com a mutação presente, apenas 1.842 possuem caracterização anatomopatológica do tumor. Três autores não disponibilizaram de forma clara o número de indivíduos com câncer de mama e/ou ovário e sim, o número de famílias, conforme tabela 1.

3.2 Média da idade no momento do diagnóstico

Dentre os 23 artigos que relataram idade dos indivíduos investigados, 16 apresentaram o valor médio conforme tabela 2. Os outros seis artigos não apresentaram a média da idade e sim, a faixa etária dos indivíduos por categoria, como por exemplo, indivíduos maiores de 18 anos ou com menos de 40 anos (SOLANO *et al.*, 2012; PETERLONGO *et al.*, 2015) e somente um artigo não descreveu a idade dos pacientes (VALLE *et al.*, 2017).

Tabela 2. Idade dos pacientes relatada em 16 artigos.

Autor	Média da idade no momento diagnóstico (anos)
1- ARIAS-BLANCO <i>et al.</i> , 2015	37,9 e variou de 24-56
2- TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2015	55 e variou de 34 a 73
3- GARCIA-JIMENEZ <i>et al.</i> , 2012	46,65
4- SCHLEBUSCH <i>et al.</i> , 2010	33% com idade >50 anos e 57,4% com idade ≤50
5- CARVALHO <i>et al.</i> , 2010	34
6- SANABRIA <i>et al.</i> , 2009	46,6
7- LOURENÇO <i>et al.</i> , 2004	41,6
8- ALEMAR <i>et al.</i> , 2017	41,6 (mama) e 45,3 (ovário)
9- TEDALDI <i>et al.</i> , 2017	41 (mama) e 49,5 (ovário)
10- ANWAR <i>et al.</i> , 2016	44,8
11- COUCH <i>et al.</i> , 2015	51 e variou de 22 a 93
12- SOLANO <i>et al.</i> , 2012	≤ 80, >54
13- ISERN <i>et al.</i> , 2008	39
14- RAO <i>et al.</i> , 2009	<i>BRCA1</i> com 35,8 e <i>BRCA2</i> com 41,6
15- CORTESI <i>et al.</i> , 2006	41,7
16- GORSKIN <i>et al.</i> , 2004	50,2

Tabela 1. Número de famílias com câncer de mama e/ou ovário.

Autor	Número de familiares com mutação	Observações
1- VALLE <i>et al.</i> , 2017	135 famílias	21 com mutações nos genes <i>BRCA1</i> e/ou <i>BRCA2</i> e oito em outros genes como os <i>TP53</i> , <i>RAD51C</i> , <i>CHEK2</i> .
2- SCHLEBUSCH <i>et al.</i> , 2010	129 famílias	26 com mutação no gene <i>BRCA1</i> e 43 no <i>BRCA2</i> , enquanto 60 não foram relatadas.
3- GORSKIN <i>et al.</i> , 2004	200 famílias	Todas com mutações no <i>BRCA1</i> . Além disso, 119 (97,5%) apresentam uma mutação que também foi observada em pelo menos duas famílias independentes. Em 111 famílias (91,0%), haviam três mutações com o mesmo efeito fundador.

Dentre os 16 artigos que relataram idade do paciente no momento do diagnóstico, dois não realizaram a análise descritiva completa com os valores de tendência central acompanhados do desvio padrão. Dentre estes 16, apenas 2 artigos relataram somente o intervalo da idade. Gorski e colaboradores (2004) disponibilizaram o número de famílias e não de indivíduos afetados, por esse motivo, os dados foram excluídos da tabulação para a determinação da média de idade desta revisão. Em um total de 13 artigos, 4.776 indivíduos com câncer de mama e/ou ovário apresentaram valor médio da idade com 43,5 anos, variando de 34 a 55. Os 6/23 artigos que não descreveram a média da idade foram: Calderon-Garciduenas e colaboradores (2005), Esteves e colaboradores (2009), Dufloth e colaboradores (2005), Levy-Lahad e colaboradores (1997), Peterlongo e colaboradores (2015) e Valle e colaboradores (2017).

3.3 Histórico familiar

Dentre os 23 artigos utilizados, todos relataram histórico familiar relacionado aos dois tipos de câncer investigados. Apenas 7/23 artigos disponibilizaram a frequência do grau de parentesco dos indivíduos afetados pelo câncer dentro das famílias, sendo de 1º grau, 36,9% variando de 3,2 a 80,9% familiares relatados com câncer, 2º grau, com 26,1%, relatando parentesco, variando de 6,4 a 65% familiares com câncer, dentre os 1.853 casos investigados pelos sete autores (Tabela 3).

Outros 3/23 autores descreveram somente a frequência de indivíduos com câncer na família dos pacientes investigados, totalizando 60,5 indivíduos relativos (valor mín. 0,02 e máx. 95) provenientes de 361 casos de câncer investigados pelos três

autores (SANABRIA *et al.*, 2009; ARIAS-BLANCO *et al.*, 2015; CHURPEK *et al.*, 2015). Sete artigos não disponibilizaram nenhuma informação sobre a frequência e nem o grau de parentesco, apenas a presença do histórico familiar de câncer (LEVY-LAHAD *et al.*, 1997; ISERN *et al.*, 2008; ESTEVES *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2010; SCHLEBUSCH *et al.*, 2010; PETERLONGO *et al.*, 2015; VALLE *et al.*, 2017). Rao e colaboradores (2009), Couch e colaboradores (2015) e Tedaldi e colaboradores (2017) não relataram a frequência do grau de parentesco, separadamente, e sim em conjunto (1º e 2º graus), totalizando 47,16% (34 a 64,3%) de presença de parentesco com câncer em 2.286 indivíduos investigados no total. Anwar e colaboradores (2016) relataram a presença de 1º e 2º grau em seus indivíduos, porém, não disponibilizaram a frequência. Alemar e colaboradores (2017) relataram a presença de histórico em três gerações (n=418), enquanto Górski B e colaboradores (2004) citaram a presença de histórico em 100 de 200 famílias investigadas. Somente Solano e colaboradores (2012) não relataram a presença de histórico familiar em apenas 27,6% (n=134) dos casos investigados, os 72,38% da amostra teve o histórico detalhado.

3.4 Características anatomopatológicas dos tumores de Mama e Ovário

De todos os 23 artigos analisados, 11 descreveram sobre características tumorais. Apenas 7/11 autores também relataram as frequências das características anatomopatológicas em sua amostra, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 3. Grau de parentesco dos indivíduos afetados pelo câncer dentro de suas famílias.

Autor, ano	Número de familiares com câncer	Grau de parentesco
1- TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2015	59 indivíduos provenientes de 27 pacientes com câncer	1º- 10,0% 2º- 17,0%
2- GARCIA-JIMENEZ <i>et al.</i> , 2012	116 indivíduos provenientes de 6 de pacientes com câncer	1º- 71,0% 2º- 65,0%
3- CALDERON-GARCIDUENAS <i>et al.</i> , 2005	22 indivíduos provenientes de 22 pacientes com câncer	1º- 9,0%
4- DUFLOTH <i>et al.</i> , 2005	31 indivíduos provenientes de 4 pacientes com câncer	1º - 3,22% 2º- 6,45%
5- LOURENÇO <i>et al.</i> , 2004	47 indivíduos provenientes de 7 pacientes com câncer	1º- 48,0% 2º- 23,0%
6- TEDALDI <i>et al.</i> , 2017	253 indivíduos provenientes de 182 pacientes com câncer	1º- 36,5% 1º/2º-64,3%
7- CORTESI <i>et al.</i> , 2006	1325 indivíduos provenientes de 48 pacientes com câncer	1º- 80,90% 2º- 19,09%

Tabela 4. Características anatomopatológicas dos tumores de Mama e/ou Ovário nos artigos selecionados.

Autor	Número de indivíduos analisados	Perfil Anatomopatológico do tumor	Gene/ Câncer	% da mutação na amostra
1- ANWAR <i>et al.</i> , 2016	26	Carcinoma Ductal Invasivo em 76,9%	<i>BRCA2</i> mama	38%
		Carcinoma Ductal <i>in situ</i> em 2,6%	<i>BRCA2</i> mama	
2-CARVALHO <i>et al.</i> , 2010	72	Carcinoma Ductal Invasivo- 88%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	70%
		Carcinoma Lobular Invasivo em 5,55%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	
		Carcinoma Medular Atípico em 2,77%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	
		Carcinoma Misto em 1,38%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	
		Carcinoma Invasivo em 87,5%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	
3-CORTESI <i>et al.</i> , 2006	1325	Carcinoma Ductal invasivo em 1,58%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	2,79% 0,83%
		Carcinoma Lobular em 0,45%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	
		Carcinoma Infiltrante em 64,0%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	
		Carcinoma Ductal <i>in situ</i> - em 36%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	
		Carcinoma Tubular em 3,57%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	
4-ARIAS-BLANCO <i>et al.</i> , 2015	42	Carcinoma Ductal em 75%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	48,8% 51,2%
		Carcinoma Lobular em 5%	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> mama e ovário	
5-TEIXEIRA <i>et al.</i> , 2015	59	Carcinomas invasivos em 86,44%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> ovário	10%
6-CALDERON-GARCIDUENAS <i>et al.</i> , 2005	22	Carcinoma Ductal em 95,45%	<i>BRCA1</i>	71,4%
			<i>BRCA2</i>	7,14%
			<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	21,43%
7-SANABRIA <i>et al.</i> , 2009	30	Carcinoma Infiltrante em 63,3%	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> mama	não relatado

Foram citadas outras características anatomopatológicas, além das descritas na tabela 4, por 4/7 autores, dentre elas, carcinoma medular e mucinoso, adenocarcinoma seroso, endometrióide e mucinoso, tumor limítrofe com áreas invasivas, carcinoma ductal e lobular infiltrante. Além de diferentes graus de diferenciação como: carcinoma ductal e lobular infiltrante, carcinoma ductal *in situ*, carcinoma túbulo-lobular, carcinoma ductal não especificado, do tipo comedo ductal e medular ductal (CALDERON-GARCIDUENAS *et al.*, 2005; SANABRIA *et al.*, 2009; TEIXEIRA *et al.*, 2015; ANWAR *et al.*, 2016). Quatro autores não descreveram a frequência do tumor encontrado, mas citaram o tipo de tumor como: câncer invasivo, carcinoma ductal invasivo, lobular, carcinoma ductal e lobular *in situ* (ISERN *et al.*, 2008; RAO *et al.*, 2009; ALEMAR *et al.*, 2017; TEDALDI *et al.*, 2017).

3.5 Terapia

Apenas quatro estudos descreveram as formas de terapia realizadas. Carvalho e colaboradores (2010) realizaram o painel imuno-histoquímico de biomarcadores em seus pacientes com histórico familiar de câncer de ovário, 70% (n=72) dos investigados apresentavam mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, com média da idade de diagnóstico de 34 anos. Calderón-Garcidueñas e colaboradores (2005) utilizaram a terapia por mastectomia radical modificada, a quimioterapia e a radioterapia em pacientes com mutação positiva, história familiar de câncer de mama e com início precoce (Early onset breast cancer - EOBC). Conforme Isern e colaboradores (2008), a mastectomia profilática (PM), a radioterapia (RT) e a quimioterapia (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) foram as formas de tratamentos adotadas. O mesmo estudo relatou que 100 mulheres de um grupo de risco, foram submetidas à mastectomia profilática (PM), 50/100 mulheres não possuíam câncer de mama prévio e as outras 50 eram portadores de mutação *BRCA1* ou *BRCA2* com câncer de mama. Cortesi e colaboradores (2006) descreveram que

todos os pacientes foram devidamente tratados cirurgicamente, sendo que, dos 44 pacientes, 30 (68%) receberam cirurgia conservadora, 14 (32%) realizaram mastectomia, sendo seis bilaterais.

3.6 Genes *BRCA1* e *BRCA2*

Dentre os 23 artigos revisados, todos investigaram os genes *BRCA1* ou o *BRCA2*, e 21 descreveram a prevalência das mutações, sendo que em 3/21, os autores reportaram a prevalência por família e não por indivíduo. Foi observada uma alta variabilidade em relação aos critérios de seleção utilizados para a indicação dos testes genéticos (Tabela 5).

Dois autores disponibilizaram mais detalhes sobre os critérios utilizados na indicação do teste genético (ESTEVES *et al.*, 2009; GARCIA-JIMENEZ *et al.*, 2012). Contabilizando os 14/18 artigos, observou-se uma frequência que variou de 0,8 a 68,1% de indivíduos portadores de mutação no gene *BRCA1* (n=16.628 indivíduos) e de 0,45 a 37,8%, no gene *BRCA2*, dentre todos os investigados (n=8.865). Alguns autores relataram a frequência das mutações por meio da soma das mesmas encontradas nos dois genes, variando de 45 a 80% em um total de 394.03 indivíduos. Anwar e colaboradores (2016) descreveram as variantes observadas apenas no gene *BRCA2* (38% em n=10), embora tenham investigado ambos os genes. Lourenço e colaboradores (2004) investigaram apenas o gene *BRCA1* (15% em n=7). Apenas Sanabria e colaboradores (2009) e Teixeira e colaboradores (2015), dentre os 23 artigos, não disponibilizaram dados relacionados às mutações encontradas. Valle e colaboradores (2017) relataram 21 famílias com mutações em ambos os genes, de um total de 132 famílias investigadas baseadas nos critérios estabelecidos pela NCCN. Dois autores relataram utilizar a terapia em seus pacientes utilizando associações com as mutações encontradas (CALDERON-GARCIDUENAS *et al.*, 2005; ISERN *et al.*, 2008). Além disso, portadores das mutações no *BRCA1* ou *BRCA2* apresentaram o câncer mais cedo (39 anos) quando tiveram a idade

comparada a de mulheres sem a mutação (43,9 anos). Peterlongo e colaboradores (2015) utilizaram como critério de inclusão a presença da mutação em um dos dois

genes, por isso, todos os casos investigados tinham a mutação (n=23.463).

Tabela 5. Frequência das mutações encontradas nas amostras investigadas dentre os 16 artigos.

Autor, ano	Número de indivíduos com a mutação em <i>BRCA</i>	Critérios de seleção	População investigada	% da mutação
1-ARIAS-BLANCO <i>et al.</i> , 2015	6	<i>NCCN</i> *	42 indivíduos da Colômbia	<i>BRCA1</i> - 14,3%
2-GARCIA-JIMENEZ <i>et al.</i> , 2012	6	Pelo menos 3 indivíduos afetados com a doença em qualquer idade no 1º ou 2º grau na mesma linha parental.	116 indivíduos da Costa Rica	<i>BRCA1</i> - 0,86% <i>BRCA2</i> - 4,31%
3-CARVALHO <i>et al.</i> , 2010	49	Critérios <i>Hercep test</i> - casos de carcinoma invasivo de mama diagnosticados em mulheres jovens com idade entre 19 e 40 anos.	72 indivíduos do Brasil	<i>BRCA1/2</i> -70%
4-ESTEVEES <i>et al.</i> , 2009	21	Mulheres com histórico de 2 ou mais parentes com câncer de mama e / ou ovário ao longo de 3 ou mais gerações.	612 indivíduos do Brasil	<i>BRCA1</i> - 2,9% <i>BRCA2</i> - 0,45%
5-CALDERON-GARCIDUENAS <i>et al.</i> , 2005	22	Mulheres diagnosticadas com <i>EOBC</i> * confirmado histologicamente, com 35 anos de idade ou menos, no momento do diagnóstico.	22 indivíduos do México	<i>BRCA1</i> - 71,4% <i>BRCA2</i> - 7,14% <i>BRCA1/2</i> - 21,43%
6-DUFLOTH <i>et al.</i> , 2005	4	Critério utilizado semelhante a <i>ANS</i> , exceto que na <i>ANS</i> preconiza: um ou mais casos de câncer de mama e/ou ovário na família de 1º, 2º e 3º graus. Este estudo, selecionou indivíduos com mais de 3 afetados com câncer de mama/ovário ou mais de 1 caso de câncer de ovário na família ou mais de 2 parentes de 1º grau afetados.	31 indivíduos do Brasil	<i>BRCA1</i> - 3,22% <i>BRCA2</i> - 9,77%
7- LOURENÇO <i>et al.</i> , 2004	7	Critério utilizado semelhante a <i>ANS</i> , exceto que na <i>ANS</i> estipula: paciente com mais de 1 caso de câncer de mama na família. Este autor descreveu a necessidade em se ter mais de 3 casos na família, e a idade de diagnóstico menor que 50 anos.	47 indivíduos do Brasil	<i>BRCA1</i> -15%
8-ALEMAR <i>et al.</i> , 2017	240	<i>NCCN HBCO</i> *, <i>ASCO</i> , <i>ASBS</i> *, <i>SGO</i> *, <i>SEOM</i> *, <i>ICR</i> *, <i>ANS</i> Como algumas das diretrizes têm critérios sobrepostos, no total foram analisados 50 critérios distintos.	418 indivíduos do Brasil	<i>BRCA1</i> -19,7% <i>BRCA2</i> - 37,8%
9-TEDALDI <i>et al.</i> , 2017	182	<i>HBOC</i>	255 indivíduos da Itália	<i>BRCA1</i> -39,5% <i>BRCA2</i> - 32,1%
10-ANWAR <i>et al.</i> , 2016	10	<i>ASCO</i>	26 indivíduos da Indonésia	<i>BRCA2</i> - 38%
11-COUCH <i>et al.</i> , 2015	1.368	Seleção de pacientes com <i>TNBC</i> * foi independente da história familiar de câncer de mama ou de ovário e pela idade no momento do diagnóstico.	1824 indivíduos dos Estados Unidos, Alemanha, Finlândia, Grécia e Reino Unido	<i>BRCA1</i> - 57% <i>BRCA2</i> - 18%

Autor, ano	Número de indivíduos com a mutação em <i>BRCA</i>	CrITÉRIOS de seleÇÃO	PopulaÇÃO estudada	% da mutaÇÃO
12-CHURPEK <i>et al.</i> , 2015	231	Diagnóstico de câncer de mama antes dos 45 anos; história pessoal de câncer de mama e de ovário; TNBC*; ou história familiar de câncer de mama antes dos 60 anos ou de câncer de ovário em qualquer idade em um parente de 1 ou 2 grau.	289 indivíduos afro-americanos	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> - 80%
13-PETERLONGO <i>et al.</i> , 2015	23.463	Todos os participantes do estudo eram mulheres, com idade > 18 anos, portadoras de uma mutaÇão germinativa deletéria em <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> .	23.463 (estudo multictrico com diferentes países do mundo)	<i>BRCA1</i> - 65% <i>BRCA2</i> - 35%
14-SOLANO <i>et al.</i> , 2012	93	EO*: Incio do câncer ≤40 anos; Ashk-FH*: Incio do câncer ≤40 anos com história familiar; Incio do câncer > 40 anos com história familiar FH*- Incio do câncer ≤40 anos com história familiar; Incio do câncer > 40 anos com história familiar.	134 indivíduos da Argentina	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> - 70,14%
15-ISERN <i>et al.</i> , 2008	10	Foram selecionadas 100 mulheres com um risco aumentado de desenvolver o câncer de mama, sendo realizada a mastectomia profilática e reconstruÇão mamária (IBR). As amostras de todas as mulheres (166 mamas) foram examinadas de acordo um protocolo prospectivo em 1995.	100 indivíduos da Suécia	<i>BRCA1</i> - 35% <i>BRCA2</i> - 15%
16-RAO <i>et al.</i> , 2009	71	200 famílias independentes com 2 ou mais parentes de 1 ou 2 grau, afetados por câncer de mama invasivo e/ou câncer de ovário, dentre as quais, o caso mais jovem afetado e vivo da família foi selecionado para testagem.	462 indivíduos da China	<i>BRCA1</i> - 7,5% <i>BRCA2</i> - 8,0%
17- CORTESI <i>et al.</i> , 2006	48	CrITÉRIOS baseados na idade de diagnóstico e no número de parentes de 1 e 2 graus, afetados com câncer de mama ou ovário.	1325 indivíduos da Itália	<i>BRCA1</i> - 2,79% <i>BRCA2</i> - 0,83%
18-LEVY-LAHAD <i>et al.</i> , 1997	14	Um mínimo de 2 mulheres afetadas com câncer de mama ou de ovário. Pelo menos 1 mulher com fenótipo de câncer para indicaÇão do teste. Idade não foi um crtrio de seleÇão.	33 indivíduos de Israel	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> - 45%

Legenda: HBOC*- síndrome hereditária do câncer de mama e ovário / ASBS*- American Society of Breast Surgeons/ SGO*- Sociedade de Oncologia Ginecológica / SEOM*- Sociedade Espanhola de Oncologia Médica / ICR*- Instituto de Pesquisa do Câncer / TNBC*- Câncer de mama triplo-negativo/ EO*- Incio precoce; Ashk*- Ashkenazi; FH*- História familiar, definida como: pelo menos 2 membros de 1 ou 2 grau com câncer de mama e/ou ovário.

3.7 Aconselhamento genético

De todos os artigos, apenas quatro relataram realizar o aconselhamento genético em sua pesquisa. Alemar e colaboradores (2017) relataram que 26/240 pacientes com câncer de mama e risco de predisposiÇão hereditária, foram encaminhados para o aconselhamento genético. Tedaldi e

colaboradores (2017) e Valle e colaboradores (2017) utilizaram o aconselhamento genético para auxiliar o recrutamento de pacientes com câncer de mama e ovário entre 2012-2015. Górski e colaboradores (2004) selecionaram 200 famílias para estudo, 100 famílias apresentaram 3 ou mais casos de câncer de mama e nenhum caso de ovário, e 100 famílias com pelo menos um caso

de câncer de mama e um de ovário. Estas famílias foram selecionadas juntamente com aquelas que buscavam aconselhamento genético em um dos 18 centros genéticos de câncer em toda a Polônia.

3.8 Critérios de seleção para indicação do teste genético

Apenas quatro autores utilizaram os critérios internacionais para indicação do teste genético em sua amostra. Dois autores brasileiros utilizaram alguns protocolos conhecidos, como os da ANS, porém, de forma adaptada (LOURENÇO *et al.*, 2004; DUFLOTH *et al.*, 2005). Valle e colaboradores (2017) utilizaram critérios de um grupo conselheiros genético baseado nas diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e no modelo estatístico de risco de câncer de mama, o BRCAPRO. Arias e colaboradores (2015) selecionaram 42/67 (62,7%) indivíduos conforme os critérios da *NCCN* (2013) para indicação de diagnóstico molecular dos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Além disso, também adotaram algumas estratégias de seleção de acordo com os critérios de inclusão segundo a metodologia PICO, por meio de questionário sobre fatores de risco para câncer. Um estudo que utilizou os critérios da *ASCO* para indicar 26 pacientes para o teste genético, observou 10 indivíduos com a mutação (ANWAR *et al.*, 2016). Alemar e colaboradores (2017) selecionaram seus 418 indivíduos por meio dos critérios estabelecidos pela *NCCN*, *ASCO*, *HBCO*, *ASBS*, *SGO*, *SEOM*, *ICR* e *ANS*, e acharam 240 com a mutação. Os outros autores não utilizaram critérios conhecidos, usaram critérios aleatórios como por exemplo, laudo anatomopatológico confirmando câncer epitelial de ovário, mulheres de qualquer idade com diagnóstico clínico e histopatológico de câncer de mama ou ter pelo menos um indivíduo com câncer na história familiar de primeiro ou segundo grau.

4 Discussão

Existem importantes associações entre as mutações encontradas nos genes *BRCA* (genótipo) e alterações fenotípicas observadas. O número de câncer de mama com imunohistoquímica do tipo triplo-negativo, considerado um dos mais agressivos, é mais frequente em pacientes positivos para os genes *BRCA1* e *BRCA2* (34,3%) quando comparado aos pacientes *BRCA* negativos (11,0%) (TEDALDI *et al.*, 2017). Um estudo observou que os genes *BRCA1* e *BRCA2*, também envolvidos no câncer de mama e ovário, podem causar anemia de Fanconi, quando há mutação em ambos (RENAULT, 2017).

Na América Latina, as informações sobre interpretação das variantes associadas aos genes *BRCA* no câncer de mama são escassas. A prevalência deste tipo de câncer tem alta variabilidade entre diferentes populações (JIVANI *et al.*, 2010). Dentre os 23 artigos analisados, 17 são provenientes da América Latina. Além disso, os 23 estudos não seguem uma abordagem padronizada ao reportar os dados dos casos investigados, o que dificulta a interpretação e compreensão dos resultados por equipes multidisciplinares. A padronização da abordagem dos casos de câncer, por meio do uso de diretrizes para testagem genética e/ou conduta clínica, faz-se necessário. A *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* desenvolveu um conjunto abrangente de diretrizes internacionais para a prática clínica associada ao câncer (NCCN, 2017). Em 1996, a *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 1996 divulgou uma declaração sobre testes genéticos para suscetibilidade ao câncer, na qual se estabeleceu orientações relacionadas à prática clínica, como recomendações para testes genéticos, exigência de consentimento livre e esclarecido, necessidades de pesquisa, regulamentação de laboratórios, dentre outros procedimentos e serviços de assistência aos pacientes oncológicos (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL, 2003). Nesta revisão, apenas dois autores utilizaram os critérios presentes na *ASCO* para a seleção dos indivíduos que seriam geneticamente investigados (ANWAR *et al.*, 2016; ALEMAR *et al.*, 2017). Apenas três autores fizeram uso de critérios pré-estabelecidos pela *NCCN* para recrutamento de seus pacientes (ARIAS-BLANCO *et al.*, 2015; ALEMAR *et al.*, 2017; VALLE *et al.*, 2017). As diretrizes que orientam a indicação para testagem genética utilizadas no Brasil são elaboradas pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dentre os 17 estudos brasileiros dos 23 utilizados, apenas três descreveram critérios de seleção totalmente em conformidade com os da ANS (LOURENÇO *et al.*, 2004; DUFLOTH *et al.*, 2005; ALEMAR *et al.*, 2017). Em relação aos critérios pré-estabelecidos para direcionamento do diagnóstico, eles são constantemente discutidos para que a mutação causal seja rapidamente determinada. Este é um processo complexo, que abrange uma série de critérios clínicos que variam entre diretrizes médicas distintas (como por exemplo, *NCCN*, *ANS/Brasil*, *USPTF*, *ASCO*) e que podem ser complementadas com ferramentas que auxiliam na estimativa de risco de ocorrência de câncer (como por exemplo, *Manchester Score*, *Myriad calculator*, *PennII risk model*) (MIGOWSKI *et al.*, 2018). Em 2019, um programa de prevenção dos Estados Unidos, chamado *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*,

elaborou algumas recomendações sobre a avaliação de pacientes que devem ser encaminhados ao aconselhamento genético e para a realização de testes genéticos. As recomendações realizadas ampliam o número de candidatas a testagem genética e orientam a importância do aconselhamento genético (OWENS *et al.*, 2019). A realização de abordagens distintas em pacientes com câncer de mama e ovário, sem uso de diretrizes e protocolos clínicos padronizados, gera uma alta variabilidade clínica entre diferentes estudos realizados, assim como na na frequência das mutações genéticas encontrada por cada um. A ASCO endossou alguns princípios para o encaminhamento aos testes genéticos em 1996 e recomendou que a realização destes fossem apenas no contexto de aconselhamento genético, essa divulgação foi atualizada nos anos de 2003 e 2010, em resposta aos desenvolvimentos no campo (INCA, 2009). Nesta revisão, apenas 4 autores, dentre os 23 artigos analisados, realizaram o aconselhamento genético (GORSKIN *et al.*, 2004; ALEMAR *et al.*, 2017; TEDALDI *et al.*, 2017; VALLE *et al.*, 2017). Todos os artigos presentes na revisão citaram a presença do histórico familiar, visto que, o mapeamento do risco referente à história familiar tem sido classificado como um fator de alta significância dentre os aspectos relacionados com o risco de desenvolvimento do câncer (INCA, 2009; WALAVALKAR, 2015; COELHO *et al.*, 2018). O histórico familiar é requisitado na maior parte dos *guidelines* como critério de seleção para encaminhamento para a testagem genética. No Brasil, o aconselhamento genético foi acrescentado na lista de procedimentos de cobertura obrigatória, de acordo com as diretrizes da Agência Nacional de Saúde de 2015 e no Sistema Único de Saúde (SUS), em cumprimento com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, conforme a portaria 199 de 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; SALES e LAJUS, 2018). Entretanto, o acesso aos serviços de Genética Clínica pela população ainda é precário (SALES e LAJUS, 2018). A realização de testes genéticos nos casos de câncer hereditário também é importante para a prevenção de outros indivíduos da família, além de serem fatores que auxiliam no prognóstico e tratamento do paciente (GOMES *et al.*, 2007; NAROD e RODRIGUEZ, 2011; ZEITUNE, 2013; COELHO *et al.*, 2018). Em relação às terapias utilizadas nos casos de câncer de mama e ovário em nossa revisão, apenas quatro autores descreveram-nas, os outros autores apenas fizeram referência ao diagnóstico (CALDERON-GARCIDUENAS *et al.*, 2005; CORTESI *et al.*, 2006; ISERN *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.*, 2010). Dentre os artigos discutidos nesta revisão, dois autores não utilizaram os critérios

estipulados pela ASCO e/ou NCCN para recrutamento e realização do teste genético, e mesmo assim, obtiveram alta frequência de indivíduos portadores de mutações nos genes *BRCA*. Couch e colaboradores (2015) encontraram 57% de indivíduos (n=1824) com mutações no gene *BRCA1* e 18% no gene *BRCA2* na população americana. Pertelongo e colaboradores (2015) encontraram 65% de indivíduos (n=23.463) com mutações no gene *BRCA1* e 35% no *BRCA2* em uma população da Itália. Alemar e colaboradores (2017) analisaram 50 critérios pré-estabelecidos distintos, resultado da união e adaptação das diretrizes do NCCN, HBCO, ASCO, ASBS, SGO, SEOM, ICR, ANS. Mesmo assim, foi observada uma frequência de 19,7% de mutações no gene *BRCA1* e de 37,8% no *BRCA2*. Couch e colaboradores (2015) recrutaram pacientes com câncer de mama triplo negativo diagnosticadas com idade <40 anos, independente do histórico familiar, e observaram 57% de casos com mutação no gene *BRCA1* e, 18%, no *BRCA2* (n=1.368 de 1.824 indivíduos analisados). Dois autores também obtiveram um valor preditivo alto, mesmo desconsiderando o histórico familiar (CARVALHO *et al.*, 2010) e, a idade no momento do diagnóstico, como critério de seleção (LEVY-LAHAD *et al.*, 1997). A utilização integrada dos critérios clínicos e história familiar de cada caso são primordiais para a adequada conduta clínica dos profissionais assistentes. Dessa maneira, deve-se realizar uma criteriosa análise do fenótipo, considerando as diretrizes existentes e evidências encontradas em literatura, para que a indicação para a testagem genética tenha um maior valor preditivo na investigação da causa do câncer de mama e/ou ovário (NICE, 2013; PETRUCELLI, 2017). A elaboração de estudos completos e consistentes facilita o compartilhamento de informações associadas ao diagnóstico, prognóstico e tratamento entre as equipes multidisciplinares, e, como consequência, ocorre a melhora da qualidade de vida dos pacientes assistidos.

5 Conclusão

Os artigos relacionados ao câncer de mama e ovário, em sua maior parte, utilizam conceitos e termos heterogêneos, além de não apresentarem dados completos em relação à associação genótipo e fenótipo da amostra investigada. Assim, poucos autores associam as mutações encontradas às características tumorais. É importante ressaltar que a compreensão destes estudos, por profissionais multidisciplinares, torna as pesquisas progressivas, gerando menores chances de reanálise de dados já investigados, além da

interpretação adequada dos mesmos. A maior parte dos artigos selecionados nesta revisão não utilizam os critérios pré-estabelecidos pela *ASCO* e *NCCN*, entretanto, possuem valor preditivo significativo de indivíduos com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. O histórico familiar foi relatado em todos os artigos, mesmo que sem descrição do grau de parentesco. Nem todos os estudos relataram adequadamente a idade no momento do diagnóstico, apesar de ser uma informação importante para o

encaminhamento adequado do paciente e de sua família para os serviços de genética. Poucos estudos desta revisão realizaram o aconselhamento genético e descrevem adequadamente a associação entre o fenótipo e o genótipo dos casos investigados, o que dificulta a comparação e associação fidedigna destes dados quando analisados em conjunto, além de tornar a compreensão complexa pela comunidade científica.

6 Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE (ANS), 2019. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>>. Acesso em 10/09/2017.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE (ANS). ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE: Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. 2018. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/ANEXO/RN/Anexo_II_DUT_Rol_2018_alterado.pdf>. Acesso em 22/08/2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE (ANS). ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2016 - **Resolução Normativa** - RN nº 387, de 28 de outubro de 2015/2016.

ALEMAR, B.; GREGÓRIO, C.; HERZOG, J.; BITTAR, C.M.; NETTO, C.B.O.; ARTIGALAS, O, *et al.* *BRCA1* and *BRCA2* mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? **PLoS One**.v. 12, n. e0187630, 2017.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL (ASCO). American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. **J Clin Oncol**. v. 21, p. 2397-2406, 2003.

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. **J Clin Oncol**, v. 14, n. 5, p. 1730-6; discussion 1737-40, May 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622094>>. Acesso em 20/07/2019.

ANWAR, S. L; HARYONO, S.J; ARYANDONO, T; DATASENA, I.G. Screening of *BRCA1/2* Mutations Using Direct Sequencing in Indonesian Familial Breast Cancer Cases. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 17, n. 4, p. 1987-91, 2016.

APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: the era of

new susceptibility genes. **Biomed Res Int**.v. 2013, n.747318, 2013.

ARIAS-BLANCO, J. F.; OSPINO-DURÁN, E. A.; RESTREPO-FERNÁNDEZ, C. M.; GUZMÁN-ABISAAB, L.; FONSECA-MENDOZA, D.J.; ÁNGEL-GUEVARA, D.I.; VENEGAS E.P.G; GAMBOA-GARAY O.; OBREGÓN-TITO, A.J; GÓMEZ-PARRADO Y. Prevalencia de mutación y de variantes de secuencia para los genes *BRCA1* y *BRCA2* en una muestra de mujeres colombianas con sospecha de síndrome de cáncer de mama hereditario: serie de casos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*.v. 66, n.4, p. 287-296, 2015.

AZZOLLINI, J; SCUVERA, G; BRUNO, E; PASANISI, P; ZAFFARONI, D; CALVELLO, M., PASINI,B; RIPAMONTI C.B; COLOMBO,M; PENSOTTI,V; RADICE,P;PEISSEL,B; MANOUKIAN, S. Mutation detection rates associated with specific selection criteria for *BRCA1/2* testing in 1854 high-risk families: A monocentric Italian study. **Eur J Intern Med**, v. 32, p. 65-71, 2016.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**.v. 68, p.394-424, 2018.

BRUNONI, D. Aconselhamento Genético. *Ciênc. saúde coletiva*. v. 7, n. 1, p. 101-107, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100009>>. Acesso em 22/08/2019.

CALDERON-GARCIDUENAS, A. L.; RUIZ-FLORES, P; CERDA-FLORES, R. M.; BARRERA-SALDAÑA, H. A. Clinical follow up of mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. **Salud Publica Mex**.v. 47,p. 110-115, 2005.

CARVALHO, L. V.; PEREIRA, E. M.; FRAPPART, L; BONIOL, M.; BERNARDO, W. M.; TARRICONE, V.; TAVTIGIAN S; SOUTHEYV M. Molecular characterization of breast cancer in young Brazilian women. **Rev Assoc Med Bras (1992)**.v. 56,p. 278-287, 2010.

CHOMPRET, A.; BRUGIÈRES, L.; RONSIN, M.; GARDES, M., DESSARPS-FREICHEY, F.; ABEL, A.; HUA, D.; LIGOT, L.; M-G DONDON; PAILLERETS, B.B.; FRÉBOURG, T.; LEMERLE J., C BONAÏTI-PELLIÉ; FEUNTEUN, J. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. **Br J Cancer**. v. 82, n. 12, p. 1932-1937, 2000.

CHURPEK, J. E.; WALSH, T.; ZHENG, Y.; MOTON, Z.; THORNTON, A. M.; LEE, M. K.; CASADEI, S.; WATTS, A.; NEISTADT, B.; CHURPEK, M.M.; HUO, D.; ZVOSEC, C.; LIU, F.; NIU, Q.; MARQUEZ, R.; ZHANG, J.; FACKENTHAL, J.; KING, M.C.; OLOPADE, O.I. Inherited predisposition to breast cancer among African American women. **Breast Cancer Res Treat**. v. 149, p. 31-39, 2015.

COELHO, A. S.; SANTOS, M. A. S.; CAETANO, R.I.; PIOVESAN, C. F.; FUIZA, L. A.; MACHADO, R. L. D.; FEURINE, A.A.C. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura. **RBAC**. v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.

CORTESI, L.; TURCHETTI, D.; MARCHI, I.; FRACCA, A.; CANOSSI, B.; BATTISTA, R.; RUSCELLI, S.; PECCHI, A.R.; TORRICELLI, P.; FEDERICO, M. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. **BMC Cancer**, v. 6, p. 210, 2006.

COUCH, F. J.; HART, S. N.; SHARMA, P.; TOLAND, A. E.; WANG, X.; MIRON, P.; OLSON, J.E.; GODWIN, A.K.; PANKRATZ, V.S.; OLSWOLD, C.; SLETTEDAHL, S.; HALLBERG, E.; GUIDUGLI, L.; DAVILA, J.I.; BECKMANN, M.W.; JANNI, W.; RACK, B.; EKICI, A.B.; SLAMON, D.J.; KONSTANTOPOULOU, I.; FOSTIRA, F.; VRATIMOS, A.; FOUNTZILAS, G.; PELTTARI, L.M.; TAPPER, W.J.; DURCAN, L.; CROSS, S.S.; PILARSKI, R.; SHAPIRO, C.L.; KLEMP, J.; YAO, S.; GARBER, J.; COX, A.; BRAUCH, H.; AMBROSONE, C.; NEVANLINNA, H.; YANNOUKAKOS, D. 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**. v. 33, n. 4, p. 304-311, 2015.

DUFLOTH, R. M.; CARVALHO, S.; HEINRICH, J. K.; SHINZATO, J. Y.; SANTOS, C. C.; ZEFERINO, L.; SCHMITT, F. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. **Sao Paulo Med J**. v. 123, n. 4, p. 192-197, 2005.

ESTEVES, V. F.; THULER, L. C. S.; AMÊNDOLA, L. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.; FRANKEL, P. P. VIEIRA, R.J. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. **Braz J Med Biol Res**. v. 42, n. 5, p. 453-457, 2009.

GARCÍA-JIMÉNEZ, L.; GUTIÉRREZ-ESPELETA, G.; NAROD, S. A. Descriptive epidemiology and molecular genetics of hereditary breast cancer in Costa Rica. **Rev Biol Trop**. v. 60, p. 1663-1668, 2012.

GARNIS, C.; BUYS, T. P.; LAM, W. L. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. **Mol Cancer**. v. 3, p. 9, 2004.

GOMES, M. C.; COSTA, M. M.; BOROJEVIC, R.; MONTEIRO, A. N.; VIEIRA, R.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J.; LI, S.; ROYER, R.; ZHANG, S.; NAROD, S.A. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Res Treat**. v. 103, p. 349-53, 2007.

GÓRSKI, B.; JAKUBOWSKA, A.; HUZARSKI, T.; BYRSKI, T.; GRONWALD, J.; GRZYBOWSKA, E.; MACKIEWICZ, A.; STAWICKA, M.; BEBENEK, M.; SOROKIN, D.; FISZERMALISZEWSKA, Ł.; HAUS, O.; JANISZEWSKA, H.; NIEPSUJ, S.; GÓZDŹ, S.; ZAREMBA, L.; POSMYK, M.; PŁUZAŃSKA, M.; KILAR, E.; CZUDOWSKA, D.; WAŚKO, B.; MITURSKI, R.; KOWALCZYK, J.R.; URBAŃSKI, K.; SZWIEC, M.; KOC, J.; DEBNIAK, B.; ROZMIAREK, A.; DEBNIAK, T.; CYBULSKI, C.; KOWALSKA, E.; TOŁOCZKO-GRABAREK, A.; ZAJACZEK, S.; MENKISZAK, J.; MEDREK, K.; MASOJĆ, B.; MIERZEJEWSKI, M.; NAROD, S.A.; LUBIŃSKI, J. A high proportion of founder *BRCA1* mutations in Polish breast cancer families. **Int J Cancer**. v. 110, n. 5, p. 683-6, 2004.

GREENBERG, P. L.; ATTAR, E.; BENNETT, J. M.; BLOOMFIELD, C. D.; DE CASTRO, C. M.; DEEG, H. J.; FORAN, J.M.; GAENSLER, K.; GARCIA-MANERO, G.; GORE, S.D.; HEAD, D.; KOMROKJI, R.; MANESS, L.J.; MILLENSON, M.; NIMER, S.D.; O'DONNELL, M.R.; SCHROEDER, M.A.; SHAMI, P.J.; STONE, R.M.; THOMPSON, J.E.; WESTERVELT, P.; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. **J Natl Compr Canc Netw**. v. 9, p. 30-56, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. 2017. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em 20/08/2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Rede nacional de câncer familiar manual operacional, 2009**. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf>. Acesso em 20/08/2019.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Estudo atualiza risco de câncer em portadores de genes *BRCA1* e *BRCA2***. 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estudo-atualiza-risco-de>>

cancer-em-portadores-de-genes-*BRCA1*-e-*BRCA2*/108837/>. Acesso em: 10/09/2018.

ISERN, A. E.; LOMAN, N.; MALINA, J.; OLSSON, H.; RINGBERG, A. Histopathological findings and follow-up after prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction in 100 women from families with hereditary breast cancer. **Eur J Surg Oncol.** v. 34, n. 10, p. 1148-1154, 2008.

JIVANI, R. R.; PATEL, N.C.; PATEL, D.M.; JIVANI, P. N. Development of a Novel Floating In-situ Gelling System for Stomach Specific Drug Delivery of the Narrow Absorption Window Drug Baclofen. **Iran J Pharm Res.**v. 9,p. 359-368, 2010.

LEVY-LAHAD, E.; CATANE, R.; EISENBERG, S.; KAUFMAN, B.; HORNREICH, G.; LISHINSKY, E.;SHOHAT, M.; WEBER, B.L.; BELLER, U.; LAHAD, A.; HALLE, D. Founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. **Am J Hum Genet.** v. 60, n. 5, p. 1059-1067, 1997.

LOURENÇO, J. J.; VARGAS, F. R.; BINES, J.; SANTOS, E. M.; LASMAR, C. A. P.; COSTA, C. H.; TEIXEIRA, E. M. B; MAIA, M. C. M.; COURA, F., SILVA, C. H. D.; MOREIRA, M. A. M. *BRCA1* mutations in Brazilian patients. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141547572004000400006>. Acesso em: 06/01/2017.

MCGUIRE, S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. **Adv Nutr.** v. 7, n. 2, p. 418-9, 2014.

MIGOWSKI, A.; SILVA, G.A.; DIAS, M.B.K; DIZ, M.D.P.E.; SANT'ANA, D.R.; NADANOVSKY, P.Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. I - Development methods. **Cad Saude Publica.** v. 34, n. 6, p. e00116317, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria no199, de 30 de Janeiro de 2014. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde. TEMÁTICA, D. D. A. E. E. 2014.

NAROD, S. A.; RODRIGUEZ, A. A. Genetic predisposition for breast cancer: *BRCA1* and *BRCA2* genes. **Salud Publica Mex.** v. 53, n. 5, p. 420-429, 2011.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Genetik/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2017. Disponível em: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf>. Acesso em 05/08/2019.

NICE guidelines. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340237>. Acesso em 05/08/2019.

OWENS, D.K; DAVIDSON, K.W; KRIST, A.H; BARRY, M.J; CABANA, M. ; CAUGHEY, A.B.; DOUBENI, C.A.; EPLING, J.W.;KUBIK, M.; LANDEFELD, C.S.; MANGIONE, C.M.;PBERT, L.; SILVERSTEIN, M.; SIMON, M.A.;TSENG, C.W.; WONG, J.B. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA.** v. 322, n. 7, p. 652-665, 2019.

PETERLONGO, P.; EELES, R.A.; EASTON, D.F.; HAMANN, U.; WILKENING, S.; CHEN, B.; et al.. Candidate genetic modifiers for breast and ovarian cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** v. 24, p. 308-316, 2015.

PETRUCELLI N, D. M., PAL T. *BRCA1* and *BRCA2* - Associated hereditary breast and ovarian cancer. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301425>. Acesso em 05/08/2019..

RAO, N.Y; HU, Z.; LI, W. F.; HUANG, J.; MA., Z. L.; ZHANG, B.; SU, F.X.; ZHOU, J.; DI, G.H.; SHEN, K.W.; WU, J.; LU, J.S.; LUO, J.M.; YUAN, W.T.; SHEN, Z.Z.; HUANG, W.; SHAO, Z.M. Models for predicting *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Han Chinese familial breast and/or ovarian cancer patients. **Breast Cancer Res Treat.** v. 113, p. 467-477, 2009.

RENAULT, I. Z. **Mastologia: Genética do câncer de mama.** Inovar saúde. Revista medica. 2017. Disponível em: <http://www.geneone.com.br/assets/pdf/ONCOGENETICA.pdf>. Acesso em 11/09/2019.

RICH, T. A.; WOODSON, A. H.; LITTON, J.; ARUN, B. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. **J Surg Oncol.** v. 111, n. 1, p. 66-80, 2015.

SALES, L.A.P.; LAJUS, T.B.P. Aconselhamento genético em oncologia no Brasil. **Revista de Medicina.** v. 97, n. 5, p. 448-453, 2018.

SANABRIA, M. C.; MUNIOZ, G.; VARGAS, C. I. Mutations in the *BRCA1* gene (185delAG and 5382insC) are not present in any of the 30 breast cancer patients analyzed from eastern Colombia. **Biomedica.**v. 29, p. 61-72, 2009.

SCHLEBUSCH, C. M.; DREYER, G.; SLUITER, M. D.; YAWITCH, T. M.; BERG, H. J.; VAN, RENSBURG, E. J. Cancer prevalence in 129 breast-ovarian cancer families tested for *BRCA1* and *BRCA2* mutations.

S Afr Med J. v. 100, n. 2, p. 113-117, 2010.

SOLANO, A. R.; ACETO, G. M.; DELETTIERES, D.; VESCHI, S.; NEUMAN, M. I.; ALONSO, E.; CHIALINA, S.; CHACÓN, R.D.; RENATO, M.C.; PODESTÁ, E.J. BRCA1 and BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. **Springerplus**. v. 1, p. 20, 2012.

TAN, M. H.; MESTER, J. L.; NGEOW, J.; RYBICKI, L. A.; ORLOFF, M. S.; ENG, C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. **Clin Cancer Res**. v. 18, p. 400-407, 2012.

TEDALDI, G.; TEBALDI, M.; ZAMPIGA, V.; DANESI, R.; ARCANGELI, V.; RAVEGNANI, M.; CANGINI, I.; PIRINI, F.; PETRACCI, E.; ROCCA, A.; FALCINI, F.; AMADORI, D.; CALISTRI, D. Multiple-gene panel analysis in a case series of 255 women with hereditary breast and ovarian cancer. **Oncotarget**. v. 8, n. 29, p. 47064-47075, 2017.

TEIXEIRA, N.; FOLGUEIRA, M.A.; MAISTRO, S.; ENCINAS, G.; BOCK, G.H.; MDEL, P.D. Association of family risk and lifestyle/comorbidities in ovarian cancer patients. **Rev Assoc Med Bras (1992)**. v. 61, p. 234-239, 2015.

TUNG, N.; BATTELLI, C.; ALLEN, B.; KALDATE, R.; BHATNAGAR, S.; BOWLES, K.; TIMMS, K.; GARBER, J.E.; HEROLD, C.; ELLISEN, L.; KREJDOVSKY, J.; DELEONARDIS, K.; SEDGWICK, K.; SOLTIS, K.; ROA, B.; WENSTRUP, R.J.; HARTMAN, A.R. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. **Cancer**. v. 121, p. 25-33, 2015.

VALLE, A. D.; ESPEVERON, P.; AZEVEDO, C.; NEFFA, F. Cáncer de mama y ovario hereditario em Uruguay: resultados del screening para mutaciones en genes de susceptibilidade por secuenciación de nueva generación. **Rev Méd Urug**. v. 33, n. 2, p. 102-107, 2017.

VIEIRA, S. C.; REIS, C. A.; SILVA, D. F. R.; GERÔNIMO, R. S.; VALENÇA, J. R. J. V.; MENDES, J. R. Cáncer de mama consenso da sociedade brasileira de mastologia – regional Piauí, 2017. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/medicos/wp-content/uploads/2018/03/C%C3%A2ncer-de-Mama-Consenso-da-SBM-Regional-Piau%C3%AD-2017.pdf>>. Acesso em 10/08/2019.

VYSOTSKAIA, V.S.; HOGAN, J.G.; GOULD, G.M.; WANG, X.; ROBERTSON, A. D.; HAAS, K.R.; THEILMANN M.R.; SPURKAL; GRAUMAN, P.V.; H. LAI H.H.; JEON, D.; HALIBURTON,G.; LEGGETT, M.; CHU, S.C.; IORI, K.; MAGUIRE, L.R.; READY, K.; EVANS, E.A.; KANG, H.P.; HAQUE, I.S.. Development and validation of a 36-gene sequencing assay for hereditary cancer risk assessment. **Peer J**. v. 5, p. e3046, 2017.

WALAVALKAR, V. K.A.; KANDIL, D. **Familial breast cancer and genetic predisposition in breast cancer**. 2015. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-BRCA1-e-BRCA2-revisao-da-literatura/>>. Acesso em: 02/08/2019.

WELCSH, P. L.; KING, M. C. *BRCA1* and *BRCA2* and the genetics of breast and ovarian cancer. **Hum Mol Genet**.v. 10, p. 705-713, 2001.

ZEITUNE, M. M, F. J.; CRUZ, H. S.; REIS, A. A. S.; SANTOS, R. S. Relações genéticas e medidas socioeducativas para a prevenção dos carcinomas mamários. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**.v. 6, n. 2, 2013.