

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Geovane Souza de Oliveira**

**Lucas Sousa Ferraz**

**José Helvécio Kalil**

**A VALIDADE DOS TESTES GENÉTICOS PARA  
ALTERAÇÕES NO BRCA1 E BRCA2 NA POPULAÇÃO  
BRASILEIRA- REVISÃO DE LITERATURA**

**IPATINGA**

**2014**

**Geovane Souza de Oliveira**

**Lucas Sousa Ferraz**

**José Helvécio Kalil**

**A VALIDADE DOS TESTES GENÉTICOS PARA  
ALTERAÇÕES NO BRCA1 E BRCA2 NA POPULAÇÃO  
BRASILEIRA – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Medicina do Instituto  
Metropolitano de Ensino Superior como  
requisito parcial à da graduação em medicina.

Prof. Orientador: José Helvécio Kalil

**IPATINGA**

**2014**

## **A VALIDADE DOS TESTES GENÉTICOS PARA ALTERAÇÕES NO BRCA1 E BRCA2 NA POPULAÇÃO BRASILEIRA – REVISÃO DE LITERATURA**

**Geovane Souza de Oliveira<sup>1</sup>, Lucas Sousa Ferraz<sup>1</sup> & José Helvécio Kalil<sup>2</sup>**

1-Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 - Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

### **RESUMO**

Introdução: As mulheres portadoras de mutação no gene BRCA 1 ou BRCA2 têm um risco aumentado de câncer de mama e de ovário em comparação com a população em geral. Objetivo: A presente revisão de literatura propõe-se a ser uma ferramenta na reflexão acerca das condutas propedêuticas e terapêuticas para o câncer de mama, correlacionando tal tipo de câncer com os testes genéticos que verificam a presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e a viabilidade da aplicação de tais testes na população brasileira. Fonte de Dados: Para tal trabalho foi feita uma busca sistemática de artigos de periódicos nacionais e internacionais indexados e Internet (Medline) para obtenção das informações relativas ao tema estudado. Síntese dos dados: portadoras de mutações nos Genes BRCA1 e ou BRCA2 apresentam risco elevado de desenvolverem câncer de mama. Estudos mostram que elas possuem um risco de 80-85% de evoluir com tal patologia, ao passo que a população geral apresenta 12%. Tais dados e a apresentação de casos notórios por parte da mídia têm promovido aumento do uso de tais testes, como parte da propedêutica relativa a esse problema e colocando em segundo plano a realidade de que os cânceres de origem hereditária representam uma pequena quantidade do total, assim muitas mastectomias profiláticas realizadas em mulheres sem qualquer lesão mamária. Conclusões: É necessário que se estabeleça e divulgue uma conduta correta acerca do uso das ferramentas diagnósticas genéticas garantindo que sua aplicação possa trazer benefício real quando adequadamente aplicada aos que a utilizarem.

Palavras-chave: Mastectomia. Oncogenes. BRCA1. BRCA2.

### **1) Introdução**

Câncer ou neoplasia maligna é o nome dado a um conjunto de doenças cuja característica básica é o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos. Pode-se entender que em todo o processo neoplásico existe o envolvimento de alterações genéticas, que levam ao descontrole do ciclo celular e favorecem a formação de um tumor. Nem sempre teremos o câncer como um fator

herdado, ou seja, câncer é genético e nem sempre é hereditário (GANEM, 2012; SMITH, 2010).

O câncer de mama é, provavelmente, um dos mais temidos pelas mulheres, isso se deve a sua alta incidência e a seus efeitos psicológicos. Trata-se de um problema raro antes dos 35 anos de idade, mas acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. No Brasil, é o que mais causa morte entre as mulheres (SMITH, 2010).

As medidas de rastreio, já há muito conhecidas e discutidas, especialmente quando se trata de mulheres que apresentam maior quantidade de fatores de risco associados tem se mostrado como importantes ferramentas na tentativa de redução dos óbitos. Nesse caminho, percebe-se que o teste genético em busca de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 apresenta-se como alternativa na orientação de médicos e pacientes quanto à realização da mastectomia profilática, e na busca pela redução de riscos de desenvolvimento do câncer de mama (SMITH, 2010).

As mulheres portadoras de mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 têm um risco aumentado de câncer de mama e de ovário em comparação com a população em geral. Essas mulheres, por vezes, optam pela mastectomia profilática para reduzir o risco de câncer de mama. Alguns estudos sugerem redução do risco em até 90%, no entanto, os dados sobre redução do risco de câncer de mama após mastectomia profilática são limitados (BLACK, 2013).

Dentre as medidas terapêuticas a mastectomia profilática ou redutora do risco de câncer de mama consiste na retirada das duas mamas com os mesmos limites anatômicos da mastectomia terapêutica, para prevenir a futura ocorrência de malignidade nas pacientes de alto risco (SMITH, 2010).

Em relação a tais procedimentos, chama a atenção o grande número de mastectomias realizadas em mulheres que não iriam desenvolver a doença. Alertando-nos de que a indicação deste procedimento deve ser muito bem avaliada, respeitando os princípios bioéticos da beneficência, não maleficência e autonomia, sendo necessário impor limites à indicação de tais procedimentos (SMITH, 2010).

A necessidade de uma boa indicação ganha força quando se observa que as mutações de BRCA são muito raras na população em geral, com uma prevalência de 2 a 3 casos em cada 1000 indivíduos, tal realidade, além de não ser adequadamente discutida, faz com que a ansiedade de pacientes e médicos ampliem a busca pelo teste para os referidos genes. Mesmo quando uma mutação é

encontrada, pode tratar-se de uma variante com pouco, nenhum ou de significado desconhecido, fato que acontece com 10% a 15% dos testes que identificam alguma mutação. Fazendo com que o paciente tenha de conviver com uma situação de indefinição diagnóstica ou se submeta desnecessariamente à profilaxia cirúrgica (WONDRAK, 2009; BLACK, 2013; AKTIPIS, 2013; PAPALARDO, 2013).

Tratando-se de tentar delinear as condições ideais de uso, que poderiam ser consideradas norteadoras para os profissionais em sua prática clínica, deve-se ressaltar que esse teste genético tem maior relevância entre as populações de mulheres com risco aumentado de possuírem uma mutação. Deve-se considerar entre as mulheres com uma alta probabilidade de câncer de mama e de ovário, como definido por uma história pessoal ou familiar positiva, idade avançada e as mulheres com ascendência judaica Ashkenazi, das quais 1 em 40 carregam uma mutação. Sempre que possível, a maior informação é obtida pelo primeiro teste de um membro da família que foi diagnosticado como tendo câncer de mama ou de ovário; se esse membro da família não têm uma mutação BRCA, é pouco provável que outros membros apresentem testes com algum significado clínico. Dessa maneira pode-se perceber situação bastante distinta entre a população brasileira e a israelense, essa possui um perfil populacional menos miscigenado e tal característica permite uma discussão acerca de um programa de rastreio para as mutações, fato que não ocorre no Brasil (WONDRAK, 2009; BLACK, 2013).

O objetivo deste estudo é Analisar a validade dos testes genéticos e seu papel na orientação da mastectomia profilática em uma população extremamente miscigenada, como a população brasileira, além de verificar se os testes que buscam alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 e sua correlação com o câncer de mama estão cientificamente amparados por pesquisas que permitem sua aplicação com vistas à prevenção de tais problemas de forma segura e inequívoca, sendo assim mais uma ferramenta na orientação dos profissionais e alunos de medicina.

## **2) Métodos**

O trabalho desenvolvido seguiu o padrão para uma revisão de literatura sobre câncer de mama. Para a realização deste estudo, foram desenvolvidas as seguintes etapas: identificação e delimitação do assunto, com utilização de fontes disponíveis

de forma que foram consultados artigos de periódicos nacionais e internacionais indexados e Medline para obtenção das informações relativas ao tema estudado.

Para chegar aos descritores, buscando uma literatura mais focada na relação entre os testes genéticos e seu uso na conduta terapêutica do câncer de mama, procuramos a articulação mais precisa entre câncer de mama e os genes mais envolvidos em sua gênese, assim como delimitamos claramente as temáticas que pretendíamos incluir, dessa maneira priorizamos termos como: câncer de mama, profilaxia do câncer de mama, BRACA1, BRCA2, mastectomia profilática e testes genéticos.

Portanto, em termos práticos, buscamos montar uma grade de descritores que garantiram, em primeiro lugar, que todos os estudos incluídos abordassem a nossa temática e excluindo de nossas atividades a vasta literatura que não se relaciona diretamente com nosso objetivo. Assim usamos palavras-chave como: mastectomia, oncogenes, BRCA1 e BRCA2, procurando correlacionar esses termos em nossa busca.

### **3) Desenvolvimento**

#### **3.1) Câncer de Mama**

De acordo com a OMS, o câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por cerca de 21% dos casos novos a cada ano. Para o ano de 2014 estima-se que ocorrerão cerca de 57 mil casos de câncer de mama no Brasil, destes, espera-se que ocorra cerca de 19 mil casos apenas nas capitais (INCA, 2014). No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2014).

O câncer de mama é relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas

por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (INCA, 2014).

No Brasil, apenas em 2011, foram registrados cerca de 13.345 casos de morte por câncer de mama, sendo 120 homens, o que corresponde a cerca de 1% do total de casos e 13.225 mulheres (INCA, 2014).

Existem muitos fatores de risco conhecidos para o câncer de mama. Alguns destes são modificáveis, ou seja, pode-se alterar a exposição que uma pessoa tem a determinado fator, reduzindo a chance de desenvolver este câncer. Existem ainda também os fatores de proteção, cuja exposição leva a menor chance de desenvolver a doença (SOCIEDADE FRANCO BRASILEIRA DE ONCOLOGIA, 2014).

Quanto maior a idade maior a chance de desenvolver o câncer de mama, sendo mais comum aos 50 anos de idade e muito raro antes dos 20 anos. Terapia de reposição hormonal aumenta o risco de câncer de mama. Anticoncepcional oral tomado por muitos anos também pode aumentar este risco. Por outro lado, a ooforectomia diminui o risco de desenvolver o câncer de mama porque diminui a produção de estrogênio. Ainda há que se destacar que o uso de drogas como o tamoxifeno e o raloxifeno também reduz o risco de desenvolvimento do câncer de mama. De forma contrária, pessoas que necessitaram irradiar a região do tórax ou das mamas têm um maior risco de desenvolver câncer de mama (SOCIEDADE FRANCO BRASILEIRA DE ONCOLOGIA, 2014).

A ingestão de bebida alcoólica está associada a um discreto aumento de desenvolver câncer de mama. A associação com a bebida é proporcional ao que se ingere, ou seja, quanto mais se bebe maior o risco de ter este câncer. A obesidade aumenta a chance de desenvolver câncer de mama, principalmente quando este aumento de peso se dá após a menopausa ou após os 60 anos. Seguir uma dieta saudável, rica em alimentos de origem vegetal com frutas, verduras e legumes e pobre em gordura animal pode diminuir o risco de ter este tipo de câncer. Atividade física regular reduz as chances de desenvolvimento de câncer de mama. Não ter filhos ou engravidar pela primeira vez tarde (após os 35 anos) é fator de risco para o câncer de mama, o risco reduz em caso de gestação a termo antes dos 25 anos. Menarca precoce ou menopausa tardia expõe a mulher mais tempo aos hormônios e por isso aumenta o risco deste câncer. Amamentar, principalmente por um tempo longo, um ano ou mais somado todos os períodos de amamentação, pode diminuir o risco do câncer de mama em cerca de 5%, devido à menor exposição aos

estrógenos no período da amamentação (SOCIEDADE FRANCO BRASILEIRA DE ONCOLOGIA, 2014).

Mulheres que tem parentes de primeiro grau, mães, irmãs ou filhas, com câncer de mama, principalmente se elas tiveram este câncer antes da menopausa e se for bilateral, são grupo de risco para desenvolver este câncer. Apesar de raro, homens também podem ter câncer de mama e ter um parente de primeiro grau, como o pai, com este diagnóstico também eleva o risco familiar para o câncer de mama. Ter tido um câncer de mama prévio é um dos maiores fatores de risco para este tipo de câncer na mama contralateral. Ter feito biópsias, ainda que o resultado dessas tenha apontado uma condição benigna, está associado a um maior risco de ter câncer de mama. O achado de mamas densas na mamografia está associado a um maior risco para este tumor (SOCIEDADE FRANCO BRASILEIRA DE ONCOLOGIA, 2014).

### **3.2) Câncer de Mama Hereditário**

O cirurgião francês Paul Broca documentou, de forma detalhada, no século XI, o que seria um grupo de mulheres com câncer de mama, na família da sua esposa, onde 10 de 24 mulheres foram afetadas pela doença. Em 1926, o ministro da saúde britânico documentou diversas evidências indicando que parentes de primeiro grau de mulheres com câncer de mama tinham risco de desenvolver a doença. Anderson em 1976 sugeriu que mulheres com história de múltiplos familiares de primeiro grau com Ca de mama possuíam um risco cumulativo vital de desenvolver a doença 47 a 51 vezes maior que o risco da população em geral. O mesmo autor relatou que nessas mulheres, o câncer geralmente se desenvolvia antes da menopausa, era bilateral e parecia estar associado à função ovariana. Centenas de estudos posteriores confirmaram os achados iniciais de uma predisposição aumentada ao câncer de mama com base em achados da história familiar (REBBECK, 2004).

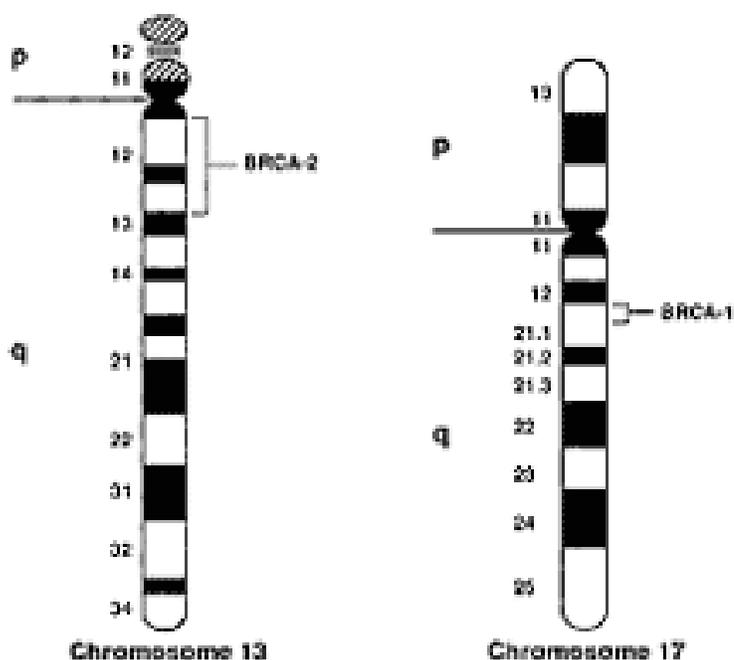
A rapidez com que avançaram as técnicas de biologia molecular nos últimos anos resultou na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, câncer de ovário e outros tumores, dentre os quais se destacam os genes supressores tumorais BRCA1 e BRCA2 que participam de etapas centrais da via de reparos de quebras

bifilamentares e DNA. A identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário é importante por várias razões. Primeiro, porque indivíduos afetados apresentam risco cumulativo vital muito superior ao da população para vários tipos de câncer. Segundo, porque outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário. Terceiro, porque medidas de rastreamento intensivo e intervenções preventivas se mostram eficazes em reduzir significativamente o risco de câncer em portadores de mutação (REBBECK, 2004; AMENDOLA, 2005).

### 3.3) Os Genes BRCA1 E BRCA2

#### 3.3.1) Estrutura BRCA

Os genes *BRCA* são estruturalmente complexos e encontram-se organizados ao longo de segmentos genômicos com peso molecular de aproximadamente 100kb (Kilobase). *BRCA1* se localiza no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 exons, dos quais 22 codificam uma proteína com 1863 aminoácidos. O gene *BRCA2* se localiza no braço longo do cromossomo 13q12 e sua estrutura é ainda mais complexa, sendo composto por 27 exons, dos quais 26 são codificantes.



Fonte: Internet

A expressão de RNAm de *BRCA1* e dos receptores de estrogênio estão estritamente ligados, sugerindo uma relação funcional entre os dois genes. Recentemente foi demonstrado que *BRCA1* tem habilidade de regular a resposta celular aos estrogênios. Em estudos *in vitro*, conduzidos com células de tumores de mama, a proteína *BRCA1* inibe a transcrição de genes regulados pelo receptor de estrogênio  $\alpha$  (RE- $\alpha$ ). Estes achados sugerem que, em adição à manutenção da estabilidade genômica durante períodos de rápida divisão e proliferação celular, *BRCA1* possa também suprimir sinais iniciados pela ativação dos RE- $\alpha$  durante a puberdade e a gestação, quando a expressão de estrogênios e *BRCA1* estão significativamente elevadas. A função de *BRCA1* talvez seja de proteção do tecido mamário da instabilidade genética induzida pelo estrogênio através da diferenciação e reparo ao dano genético. A presença de um domínio RING *finger* no gene *BRCA1*, que é freqüentemente, encontrado em proteínas de regulação transcricional, sugere que *BRCA1* esteja envolvido na regulação transcricional. Contudo, sabe-se que os domínios RING *finger* são encontrados em uma grande variedade de proteínas de diferentes funções, e é indicativa da interação proteína-proteína, além da interação com DNA (ANTONIOU, 2003; HUCHUN, 2010).

A proteína BRCA2 apresenta 3418 aminoácidos. Os genes *BRCA* foram classificados como genes supressores de tumor devido à perda freqüente de heterozigossidade nos tumores desenvolvidos por indivíduos portadores de mutações nesses genes. Entretanto, nos tumores de mama de origem esporádica, mutações em ambos os genes são pouco frequentes. As oito repetições presentes ao longo do exon 11 de *BRCA2* estão envolvidas na interação com a proteína rad51, que atua nos processos de reparo e recombinação. A proteína apresenta, além desses oito domínios, uma região de ativação transcricional e uma região adicional de interação com rad51. A proteína brca2, juntamente com rad51, está envolvida na manutenção da estabilidade genômica através do seu papel fundamental nos processos de reparo de quebra das duas fitas de DNA por recombinação homóloga. No entanto, a inativação bialélica em algumas regiões de *BRCA2* pode levar a um fenótipo de anemia, hoje considerado um subtipo da Anemia de Fanconi, doença caracterizada por extrema sensibilidade a agentes causadores de danos cromossômicos, os quais originam quebras cromossômicas e favorecem o desenvolvimento do câncer. Variações patológicas nesses genes acarretam alterações na transcrição e,

especialmente em vias de reparo a danos no DNA, levando ao consequente acúmulo de mutações e à instabilidade cromossômica (FERLA, 2007).

A maneira pela qual a inativação dos genes *BRCA* conduz ao desenvolvimento de tumor ainda não está completamente esclarecida. As proteínas *BRCA* desempenham importantes funções em diferentes processos celulares, incluindo a ativação e a regulação transcricional, o reparo de lesões no DNA, além do controle do ciclo celular, da proliferação e diferenciação celular. A função de *BRCA1* e *BRCA2* na recombinação homóloga e reparo do DNA é sugerida por uma forte interação bioquímica de *BRCA1* e *BRCA2* com proteínas, sabidamente, envolvidas neste processo. Além disso, múltiplas modificações ocorrem na proteína *BRCA1* em resposta ao dano do DNA, incluindo um padrão de fosforilação distinto daquele que ocorre durante a transição G1-S do ciclo celular.

Embora não haja grande homologia de sequência entre *BRCA1* e *BRCA2*, esses genes compartilham diversas similaridades. Dentre elas, destaca-se o fato de que mutações germinativas em ambos os genes predispõe a câncer de mama e de ovário; ambos codificam proteínas extensas, possuem um primeiro exon não codificante e um exon central (exon 11) maior que os demais. Em relação à especificidade tecidual de *BRCA1/2* (os tumores resultantes de mutações de perda de função nesses genes ocorrem principalmente em órgãos hormônio responsivos como mama, ovário, útero e próstata), acredita-se que esta esteja relacionada à sua função na co-regulação da transcrição de certos genes em órgãos-alvo específicos. Diversas evidências indicam que *BRCA1* se liga a fatores de transcrição sequência-específicos e, dessa forma, estimula ou inibe a transcrição. Com base nesses achados, supõe-se que o *BRCA1* interaja diretamente com os receptores de hormônios esteróides (RE), inibindo-os e, ao mesmo tempo, estimulando os receptores de andrógenos (RA). Assim, se alguma alteração deletéria ocorrer em *BRCA1/2*, sua deficiência promove, por exemplo, um excessivo crescimento dos tecidos epiteliais da mama, devido à falta de regulação negativa dos receptores estrogênicos (EWALD, 2009; HUCHUN, 2010).

### **3.3.2) Rearranjos Gênicos**

Grandes rearranjos genômicos foram recentemente identificadas em famílias com câncer de mama hereditário e representam uma pequena, mas ainda

significativa proporção de casos em várias populações. Estas mutações são geralmente patogênicas porque deleções ou inserções de grandes sequências genômicas acontecem dentro de uma região de codificação, e que levam normalmente a um peptídeo mutante de estrutura ou função anormal. Estas mutações podem ser negligenciados pela maioria dos métodos disponíveis de triagem e diagnóstico baseados em PCR que usam características qualitativas do que quantitativas e não detectam perdas ou ganhos de exon, seja de forma parcial ou completa. Rearranjos extensos de *BRCA1* podem ser responsáveis por até um terço de todas as mutações causadoras de doenças em várias populações, enquanto os grandes rearranjos em *BRCA2* são menos frequentemente observados. A frequência de grandes rearranjos genômicos varia consideravelmente entre as populações. Entre as famílias com câncer de mama hereditário, a maior proporção de rearranjos *BRCA1* tem sido observada no norte da Itália, onde grandes deleções genômicas responsáveis por cerca de um terço das mutações patogênicas de *BRCA1* e a prevalência geral de rearranjos nas famílias estudadas é de 23%. Na Holanda, rearranjos também representam uma alta proporção de todas as mutações deletérias em *BRCA1* (27% -36% de todas as mutações germinativas no gene) e são atribuíveis a mutações do tipo fundadoras (FERLA, 2007).

Em contraste, as famílias dinamarquesas ocidentais com câncer de mama hereditário têm uma prevalência de rearranjos em *BRCA1* de 3,8%. Em estudo realizado na Finlândia não conseguiram detectar qualquer rearranjo entre 82 famílias com risco moderado ou alto para a neoplasia mamária. Os dois últimos estudos indicam uma menor frequência de rearranjos genômicos em países nórdicos. Finalmente, um estudo no Canadá não encontrou nenhuma evidência de *mutações com rearranjos genômicos* em famílias francesas ou canadenses de alto risco para câncer de mama e ovário.

Esta ampla variação na prevalência de rearranjos está provavelmente relacionado com as diferentes origens genéticas das populações estudadas, embora a heterogeneidade dos critérios de inclusão clínicos utilizados para câncer de mama hereditário em cada estudo também podem ter influenciado os resultados. Além disso, a prevalência de rearranjos será diferente em amostras que incluem apenas indivíduos com mutação negativa para *BRCA* em comparação com aqueles que incluem indivíduos previamente testados em risco para neoplasia hereditária. Estudos mais recentes têm encontrado uma prevalência de rearranjo

intragênica de 6% e 12%, respectivamente, em pacientes de alto risco em famílias provenientes da República Checa e Estados Unidos da América que eram negativas para *BRCA1*/mutações pontuais por seqüenciamento. Na Alemanha, a prevalência de rearranjos em *BRCA1* é inferior, variando de 1,7% a 5,7% entre as famílias de alto risco com mutação negativa por sequenciação (BARCELOS, 2010; BRASIL, 2014).

Rearranjos com mutações germinativas em *BRCA1* com pontos de interrupção bem caracterizados foram amplamente relatados. Estes rearranjos estão espalhados por todo o gene e, embora a maioria deles são deleções, duplicações, triplicações ou exclusão combinados, eventos de inserção também têm sido descritas. O gene *BRCA1* caracteristicamente tem uma densidade extremamente elevada de sequências *Alu* que se repetem e uma região que contém um promotor duplicado *BRCA1*, pseudogene que provavelmente conta para a ocorrência de "pontos quentes"(Hot spots) que favorecem a acontecimentos de recombinação homóloga desiguais. Atualmente, 45 grandes rearranjos genômicos diferentes têm sido caracterizados em todo o mundo, incluindo deleções e duplicações de um ou mais exons (EWALD, 2009, HUCHUN, 2010).

Poucos estudos têm investigado a presença e a frequência de rearranjos deletérios em *BRCA2*, e a maioria deles nem foram feitos em um número relativamente pequeno de famílias ou métodos de detecção de mutações extensas para avaliar variações de sensibilidade (EWALD,2009; BARCELOS, 2010).

Até recentemente, apenas dois rearranjos genômicos foram identificados em seis estudos que analisaram pacientes de câncer hereditário de mama ou tumores primários de mama entre as diferentes populações europeias. (EWALD,2009; BARCELOS, 2010).

Estudos mais recentes têm relatado a ocorrência frequente de grandes rearranjos genômicos em *BRCA2* em famílias com casos de câncer de mama masculino. Os mesmos relataram três rearranjos no gene *BRCA2* em 25 famílias com pelo menos um câncer de mama masculino, mas não encontrou em 114 famílias sem câncer de mama masculino, também foram descritos três rearranjos em *BRCA2* em 39 famílias francesas com pelo menos um caso de câncer do sexo masculino. Estes resultados indicam que grandes rearranjos genômicos em *BRCA2* são mais frequentes em famílias com câncer de mama masculino (EWALD, 2009, BARCELOS, 2010).

### 3.3.3) Sequências Alu

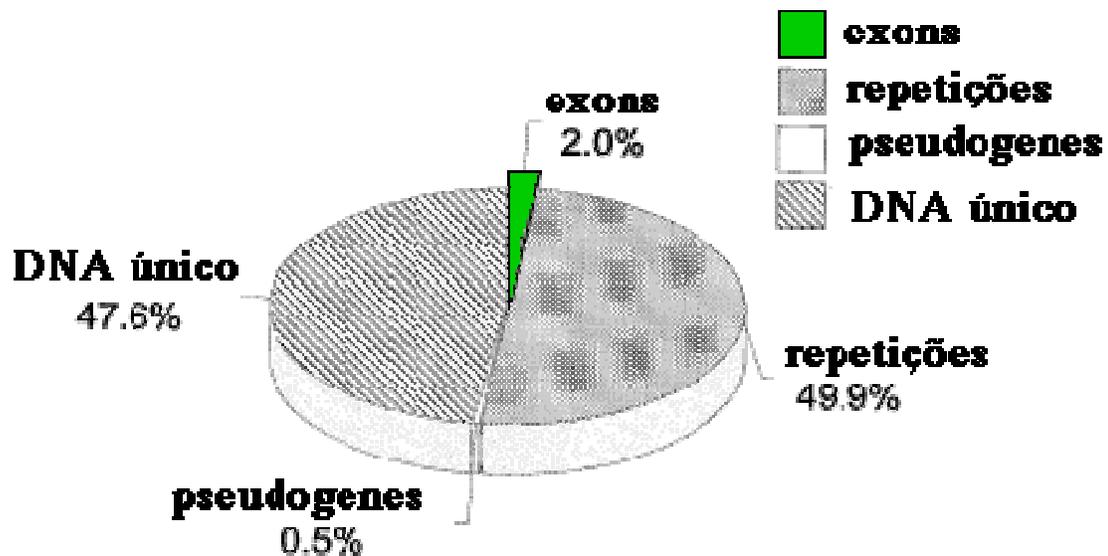
O genoma humano contém até 1 milhão de cópias de permeio *Alu* (aproximadamente um *Alu* de repetição para cada 5 kb) que parece mediar rearranjos cromossômicos e acontecimentos de recombinação homóloga, resultando em translocações, inversões, duplicações ou deleções. Estas sequências são nomeados *Alu* porque a maior parte dos membros desta família de repetições são clivadas pela endonuclease de restrição bacteriana *Alu I*. Os membros da família do *Alu* apresentam uma homologia significativa, mas não têm sequências idênticas. Cerca de 500.000 membros da família *Alu* foram identificados e estima-se que, juntos, compreendem de 3% do genoma humano. Cerca de 41,5% das sequências intrônicas de *BRCA1* consistem de elementos *Alu* que variam em tamanho de 0,5 kb para 23,8 kb e está localizada ao longo de todo o gene (EWALD,2009; HUCHUN, 2010).

As sequências *Alu* foram muitas vezes consideradas fatores de instabilidade genômica, porque elas são responsáveis pelo processo recombinacional de “*pontos quentes*” em certos genes e estão frequentemente envolvidos em baralhar exons durante a meiose como resultado de recombinação não homóloga. Essas sequências também podem atuar como fatores de regulação na transcrição, com papéis estruturais (como “separadores físicos” de interações proteína-proteína durante a condensação cromossômica na divisão celular) e papéis funcionais como “splicing” ou como uma conexão entre os fatores de transcrição (EWALD, 2009 HUCHUN, 2010).

Outra causa importante de recombinação desigual na região de codificação de certos genes, é a presença de pseudogenes não-funcionais com sequências homólogas de, pelo menos, partes do gene funcional. Pseudogenes geralmente são “parentes” não-funcionais de genes conhecidos que perderam a sua capacidade de codificação de proteínas ou já não são expressos na célula(EWALD, 2009; HUCHUN, 2010).

A presença de uma duplicação nos exons 1 e 2 do *BRCA1* e da identificação de dois eventos de recombinação envolvendo diferentes regiões homólogas situadas no gene *BRCA1* e homólogo *BRCA1*, respectivamente, levaram os autores a

postularem que essas regiões eram fortes "*pontos quentes*" para recombinação (EWALD, 2009; HUCHUN, 2010).



Fonte: Internet

### 3.3.4) Mutações Fundadoras

A incidência de mutações em famílias de alto risco varia muito entre diferentes populações; alguns apresentam um amplo espectro de diferentes mutações, enquanto em determinados grupos étnicos específicos mutações mostram uma frequência elevada, devido a um efeito fundador. Fundadores são pequenos grupos de pessoas que permaneceram isolados com consequente miscigenação e o resultado é que uma mutação rara normalmente continua a estar presente e torna-se mais comum entre a população. A comparação dos haplótipos entre as famílias com a mesma mutação pode distinguir se os alelos de alta frequência derivam de um evento mutacional único recente mais antigo ou se tiverem surgido, independentemente, mais do que uma vez (EWALD, 2010; BARCELOS, 2010).

Cerca de 10% dos carcinomas da mama e do ovário são hereditários e a maioria destes resultam de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Em mulheres com ascendência judaica Ashkenazi, até 30% dos carcinomas de mama e de ovário podem ser atribuídos a mutações nestes genes, onde três mutações fundadoras

(185delAG e 5382insC em BRCA1 e 6174delT em BRCA2) são comumente encontradas (EWALD, 2010;BARCELOS, 2010).

Em um estudo com pacientes com câncer de mama hereditário não Ashkenazi no Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, encontrou mutação fundadora 5382insC(BRCA1) em 7 (4%) dos indivíduos. Esta prevalência é semelhante ao que encontrado em famílias não-Ashkenazi com câncer de mama hereditário em outras populações. Mutações no185delAG (BRCA1) e 6174delT (BRCA2) não ocorreram nesta amostra. Esses estudos indicam que nas famílias com câncer de mama não Ashkenazi a triagem inicial comum para mutações fundadoras identifica apenas um pequeno número de indivíduos positivos e é provável que não se justifica (EWALD, 2010).

Em contrapartida, mutações fundadoras nos genes descritos são encontradas em 10-12% das mulheres judias Ashkenazi diagnosticadas com câncer de mama. Mutações semelhantes também foram descritas na Finlândia e na Islândia e encontrada em 3% de famílias alemãs com casos índices de câncer de mama de alto risco. Nestas populações, a triagem inicial de um caso clinicamente suspeito por meio de testes para mutações fundadoras é aceitável e permite o diagnóstico de um número significativo de portadoras usando metodologias rápidas, simples e de baixo custo. Huchun e colaboradores em outro estudo recente feito no Estado do Rio de Janeiro, 402 mulheres não-Ashkenazi afetadas com câncer de mama foram rastreados para as três mutações fundadoras Ashkenazi e em um pequeno subgrupo delas testou-se também a presença de mutações na sequência de codificação inteira de BRCA1 e BRCA2. Das nove com mutações identificadas, cinco (56%), continham a mutação 5382insC (BRCA1) no éxon 20 e a prevalência geral deste na amostra estudada foi de 1,24%. Em um estudo anterior de 47 mulheres afetadas pelo câncer de mama, do Rio de Janeiro com uma história familiar de câncer hereditário sugestivo, foi identificada a mutação 5382insC (BRCA1) em uma proporção significativa de pacientes, 4 em 7. Curiosamente, nenhuma delas relatou ascendência judaica. Esse mesmo estudo relatou a ocorrência da mutação 5382insC (BRCA1) em famílias não-judias do Estado de São Paulo (HUCHUN, 2010).

Embora comumente encontrada em judeus Ashkenazi, a mutação 5382insC (BRCA1) também é a segunda mais comum descrita no câncer de mama segundo o banco de dados(BIC) para famílias com a síndrome do câncer de mama hereditário

em todo o mundo. Ela foi encontrada em cerca de 14%, 10% e 4% nas famílias russas, judaica Ashkenazi e mulheres alemãs com câncer de mama, respectivamente. Não há registro dessas mutações na Espanha, Portugal e em países da América do Sul, exceto o Brasil, apesar de apenas poucos estudos de mutações em famílias com câncer hereditário desses países têm sido feitos. A penetrância da mutação 5382insC(BRCA1) foi bem definido em mulheres Ashkenazi, estando associada a um risco cumulativo de 67% para o câncer de mama e 33% para câncer de ovário. Considerando a importância da identificação de pacientes com a presença de mutações para fins de aconselhamento genético e os relatórios anteriores da literatura, indicando que as mutações fundadoras Ashkenazi, em particular o 5382insC em BRCA1, pode ser comum em pacientes brasileiros com diagnóstico de câncer de mama, que determinou a prevalência dessas mutações em indivíduos não-Ashkenazi diagnosticados com câncer e com critérios clínicos bem definidos sugestivos de fenótipo hereditário para câncer de mama (HUCHUN, 2010).

Apesar de alguns autores postularam que a entrada desta mutação no Brasil está relacionada com a imigração dos judeus da Europa a partir de Portugal no século XVI, há estudos de haplótipos definitivos mostrando uma origem comum que ainda não foi publicada (HUCHUN, 2010).

A triagem inicial de mutações fundadoras, em *BRCA1* e *BRCA2* antes da investigação de todas as suas regiões de codificação tem sido bem estabelecida em indivíduos de ascendência judaica Ashkenazi, bem como em algumas outras populações, e é considerada uma abordagem custo-efetivo promissora nas mesmas. Em outras comunidades latino-americanas, essa questão não vem sendo amplamente explorada (EWALD, 2010).

### **3.3.5) BRCA1, BRCA2 e a relação com câncer de mama**

Mais de 2000 mutações diferentes têm sido relatadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, incluindo deleções, inserções e substituições de um único nucleotídeo e em muitas sequências codificadoras ou não codificadoras. Os tipos mais comuns de mutação são atribuídos a pequena inserção/deleção, frameshift e truncagem conduzindo a proteínas inteiras não funcionais de BRCA. A maior taxa de duplicação/exclusão no gene *BRCA1* contra *BRCA2* (42% e 20%, respectivamente) é devido ao acúmulo de sequências *Alu*. Rearranjos genômicos grandes

compreendem cerca de um terço de todas as mutações que ocorrem no *gene BRCA1* que são tipicamente um resultado de recombinação homóloga entre o *gene BRCA1* com sequências semelhantes de pseudogenes. No *BRCA2*, a maioria das mutações ocorrem nos éxons 10 e 11 e, geralmente, incluem inserções ou exclusões que elevam as alterações sem sentido ou mesmo o aparecimento prematuro do códon de parada, terminando em proteínas truncadas e não-funcionais (EWALD,2009; HUCHUN, 2010).

O efeito de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* também interferem no aspecto histológico, estado patológico, estágio e grau dos tumores mamários, especialmente o envolvimento de gânglios linfáticos, que é fator determinante no prognóstico e na taxa de sobrevivência. Em geral, os portadores de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* apresentam maior risco de estadiamento mais avançado, menor grau de diferenciação e tumores ER negativos, e mais metástases para os tecidos vizinhos. Além disso, relataram que foi encontrada correlação significativa entre a expressão de mutação em *BRCA1* com tumores de tamanhos maiores (EWALD,2009; BRASIL, 2014).

Além disso, mutações em *BRCA1* ocorrem com frequência em tumores de localização medular especialmente atípico com maior índice mitótico versus aqueles tubulares e intraductais que são mais vistas nas mutações em *BRCA2*. Um padrão característico de morfologia do tumor com mutações em *BRCA1* está na capacidade de empurrar as margens que evitariam a formação tubular, trabecular, sincicial, padrão de crescimento circunscrito e necrose tumoral. No *BRCA1*, a mais frequente mutação genética é 5382insC (c.5266dupC) que foi encontrado em praticamente todas as populações. A segunda globalmente frequente mutação em *BRCA1* foi no 185AGdel no éxon 2 e foi descrita em todas as etnias, incluindo Ásia, América, África e populações europeias (HUCHUN, 2010).

A penetrância do risco de câncer de mama e de câncer do ovário são geralmente mais elevadas nos estudos que se baseiam em famílias de casos múltiplos do que naqueles que são baseados em séries desmarcadas (Quadro 1).

QUADRO 1 - A prevalência de mutações deletérias em *BRCA1* e *BRCA2*, Excluídos ancestrais ashkenazi

	<b>História familiar- inclui pelo menos um primeiro ou segundo grau</b> † <b>Pode incluir famílias com CA de mama ≥50 (em mulheres ou homens).</b> ‡ <b>Inclui membros da família com um ou ambos os diagnósticos.</b>						
<b>História dos</b>	Sem CA de	CA de mama	CA de mama	CA de ovário em	CA de ovário	CA de mama	

<b>Pacientes</b>	mama <50, ou CA de ovário em algum parente. †	em um único parente <50; sem CA de ovário em algum parente.	em mais de um parente <50; CA de ovário em algum parente.	qualquer idade em um único parente; sem CA de mama em algum parente <50	em mais de um parente; sem CA de mama em algum parente <50	<50 ande CA de ovário em alguma idade. ††
<b>Sem CA de mama ou ovário em qualquer idade</b>	2.8%	4.5%	8.7%	5.6%	9.6%	12.2%
<b>CA de mama ≥50</b>	2.9%	5.3%	11.4%	6.4%	12.2%	15.9%
<b>CA de mama &lt;50</b>	6.8%	15.8%	30.1%	16.9%	27.3%	39.2%
<b>CA de mama masculino</b>	12.8%	21.8%	41.9%	20.0%	40.0%	61.9%
<b>CA de Ovário em qualquer idade, sem câncer de mama</b>	8.8%	23.1%	42.3%	21.1%	33.2%	46.5%
<b>CA de mama ≥50 e Câncer de ovário em qualquer idade</b>	17.6%	26.1%	46.2%	30.3%	46.2%	60.0%
<b>CA de mama &lt;50 e Câncer de ovário em qualquer idade</b>	39.1%	53.9%	67.2%	66.0%	70.8%	79.0%

FONTE: www.myriad.com

Outro estudo, com base nas histórias familiares de 120 voluntários judeus Ashkenazi em que uma das três mutações diferentes fundadores comuns a esta população tinham sido identificados, também relataram estimativas de penetrância mais baixas do que os relatórios baseados em famílias de casos múltiplos. Estas estimativas de penetrância são medidas das mutações segregantes nas famílias em que tenham sido identificadas mutações. Há, no entanto, os dados para apoiar a hipótese do risco de heterogeneidade alélica, de tal forma que diferentes mutações conferem diferentes riscos (EWALD, 2009; ASHTON, 2014).

Estimativas de penetrância baseados em famílias com casos múltiplos podem ser inapropriadas para o aconselhamento de mulheres sem história familiar de doenças que têm sido encontradas com uma mutação germinativa no *gene BRCA1* ou *BRCA2*. Embora baseadas em testes de mutação no caso de séries não selecionadas por história familiar, são mais apropriadas neste contexto, as estimativas publicadas de estudos individuais. Em uma metanálise sobre a penetrância de mutações em *BRCA1*, a penetrância média estimada para câncer de mama e câncer de ovário até os 70 anos para uma mulher com mutação em *BRCA1* foi de 65% e 39%, respectivamente (ASHTON, 2014).

Para o diagnóstico clínico de síndrome HBOC, o ideal é documentar detalhadamente a história familiar, mediante registro do heredograma que deve incluir pelo menos três gerações, pelo lado materno e paterno do caso-índice e confirmação de todos os casos de câncer da família. Critérios para o diagnóstico clínico foram desenvolvidos em vários países e geralmente incluem características específicas da síndrome (Quadro 2) (EWALD, 2009; ASHTON, 2014).

QUADRO 2 – Achados do heredograma que sugerem o diagnóstico de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ ou ovário por mutações em BRCA1 e BRCA2.

<b>Achados do heredograma</b>
Múltiplos casos de câncer de mama diagnosticados antes dos 50 anos de idade
Câncer de ovário (com história familiar de câncer de mama e/ou ovário);
Câncer de ovário e mama em um mesmo indivíduo;
Câncer de mama bilateral
Descendência judaica Ashkenazi e história familiar de câncer de mama e/ou ovário
Câncer de mama masculino

FONTE: modificado Asthon-Prolla et al.2008

Vários outros genes foram identificados e são importantes na gênese do câncer de mama hereditário, principalmente porque apresentam alta susceptibilidade genética penetrante e incluem *BRCA1* e *BRCA2*, *p53*, *PTEN*, *STK11 / LKB1*, e *CDH1*, enquanto outros, como *ATM*, *check2*, *BRIP1*, e *PALB2* são considerados fatores genéticos moderados (HUCHUN, 2010; BRASIL, 2014).

O gene *P53* é *conhecidamente* envolvido na síndrome de Li-Fraumeni e pode ser identificado em 20% a 35% dos tumores da mama e tem cerca de 1400 tipos de mutações que envolvem domínio de transativação (EWALD,2009; HUCHUN, 2010). Em mulheres que são portadores de mutações no gene *PTEN* apresentam 4% a mais de risco em desenvolver câncer de mama. Este gene codifica a fosfatase e suas mutações são frequentemente encontradas em carcinoma ductal e nos tipos triplos negativos. A hipermetilação tem sido sugerida como um mecanismo provável da perda de heterozigidade (LOH) em tumores da mama. Foi descrito também que mutações no *PTEN* não só estão envolvidas na formação de tumores, mas também com o aumento da resistência à terapia. Estudos não conseguiram encontrar mutação somática no *STK11 / LKB1* locus no cromossomo 19p, que é responsável pela síndrome de Peutz Jeghers (SPJ) e somente o LOH deste supressor de tumor local foi determinada em amostras positivas para câncer de

mama. É sugerido que a mutação acima mencionada é acompanhada por cinco vezes mais risco de desenvolver câncer mamário em pacientes com a síndrome(SPJ)(HUCHUN, 2010; BRASIL, 2014).

O gene *CDH1* codifica a E-caderina, que é determinada como um indicador primário em receptores de estrogênio  $\alpha$  ( $ER \alpha$ ) e para tumores epiteliais luminiais da mama. As mulheres que são portadoras de mutações no *CDH1* têm de 39% a 52% de chance a mais de serem afetadas com câncer de mama em suas vidas(HUCHUN, 2010; BRASIL, 2014).

### **3.3.6) Medidas redutoras de risco**

#### **3.3.7) Ooforectomia bilateral antes dos 40 anos**

Além da prevenção do câncer de ovário, ooforectomia bilateral pode reduzir risco de câncer de mama em 20% -50%, principalmente quando realizada antes dos 40 anos. A ooforectomia consiste em um método cirúrgico da remoção de um (unilateral) ou ambos (bilateral) ovários da mulher. Tal técnica é indicada como medida profilática contra o câncer de mama, principalmente em mulheres que apresentam casos desse tipo de câncer na família. Comumente oferecida juntamente à histerectomia ou a outras cirurgias intra-abdominais como forma de prevenir o câncer de ovário e cirurgias subsequentes por doença ovariana benigna, e, ainda, como tratamento para dor pélvica crônica e endometriose sintomática (METCALFE, 2008; RIVERA, 2009).

As mulheres que têm mutações herdadas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* elevaram substancialmente os riscos de câncer de mama em torno de 56%-84%. O câncer de mama em portadoras das mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* geralmente ocorre em idade mais precoce, especialmente em mutação isolada de *BRCA1*, do que para os não portadores. Já para o câncer de ovário depende se a mutação ocorreu em *BRCA1* ou *BRCA2*, com riscos estimados variando de 36% a 46% para mutações em *BRCA1* e de 10% a 27% para mutações em *BRCA2*.

Portadores de mutações em *BRCA1* / 2 são aconselhados e orientados para interpretar as implicações desses riscos elevados, escolher estratégias para reduzir esses riscos e maximizar a detecção precoce do câncer. O risco de câncer de mama

pode ser reduzido com a ooforectomia de redução de risco, mastectomia profilática ou com técnicas de rastreio e prevenção. No entanto, devido à falta de rastreio eficaz para o câncer de ovário, a salpingooforectomia de redução de risco geralmente é fortemente recomendada para os portadores de mutações em *BRCA1/2*. O manejo clínico de risco dos portadores dessas mutações é complexo e deve considerar as preferências do paciente. Essas preferências podem ser informados pelo conhecimento exato dos riscos e benefícios das intervenções consideradas. Acontece uma redução de 80% no risco de câncer de tuba uterina e ovário e uma redução de 50% no risco de câncer de mama associado com a ooforectomia profilática em mulheres que carregam mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*. A consistência destes resultados entre os estudos incluídos confirma a forte associação dessa cirurgia com a redução dos riscos de câncer de mama e de ovário em pacientes com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*. Além disso, estudos de modelação, também têm demonstrado que salpingooforectomia tem um grande efeito sobre anos de vida do indivíduo, principalmente, quando ajustados para a qualidade de vida (METCALFE, 2008; RIVERA, 2009).

A perda prematura da função ovariana, causada pela ooforectomia bilateral, realizada antes da menopausa natural, está associado a várias conseqüências indesejadas. Em particular, um aumento do risco de morte prematura, doenças cardiovasculares, disfunção cognitiva ou demência, parkinsonismo, osteoporose e fraturas ósseas, e declínio da função sexual (JACOBY, 2009; EREKSON, 2013).

É fundamental salientar, que para a ooforectomia funcionar como uma estratégia eficaz de prevenção a cirurgia deve ser realizada antes da detecção histológica do câncer invasivo (ROCCA, 2011).

Por fim, embora a ooforectomia de redução de risco tornou-se o padrão de cuidados para a redução do risco de câncer em mulheres que herdaram mutações em *BRCA1/2*, outras opções para a redução de riscos também existem.

### **3.3.7) Adenectomia**

Chamada de mastectomia com preservação de pele, a adenectomia ou adenomastectomia subcutânea tem se mostrado oncológicamente segura em casos selecionados, incluindo câncer mamário invasivo < 5,0 cm, tumores multicêntricos e carcinoma in situ (ZENDEJAS, 2011; ZURRIDA, 2011; LAURA, 2013).

Não existe na literatura uma definição precisa do conceito de segurança oncológica no tratamento cirúrgico do câncer de mama, entretanto, o principal fator que contribui para a segurança oncológica nas cirurgias conservadoras da mama é a capacidade do procedimento em não deixar tumor residual, ou seja, a obtenção de margens efetivamente livres de tumor (ZENDEJAS, 2011; ZURRIDA, 2011; LAURA, 2013).

Dessa forma, cirurgias que proporcionam maiores margens livres são consideradas mais seguras do ponto de vista oncológico. A incidência de recorrência local após adenomastectomia subcutânea tem sido investigada em vários estudos, sendo comparável à da mastectomia radical, não havendo qualquer diferença significativa na recorrência local ou à distância após cinco anos de seguimento (taxa de recorrência local para a adenomastectomia subcutânea e mastectomia radical permanecem em torno de 3,9% e 3,25%, respectivamente) (ZENDEJAS, 2011; ZURRIDA, 2011; LAURA, 2013).

Com relação à sobrevida livre de doença, incluindo tanto recorrência local quanto à distância, no mesmo período avaliado, observam-se, respectivamente, taxas de 95,3% e 90,2% para a adenomastectomia e de 95,2% e 92% para a mastectomia radical sem diferença estatística ( $p=0,28$  e  $p=0,07$ , respectivamente) (5B). Entretanto, a adenectomia quando associada à reconstrução imediata da mama com implantes ou retalhos musculares (latíssimo do dorso) apresenta resultados estéticos bem superiores aos da mastectomia convencional (ZENDEJAS, 2011; ZURRIDA, 2011; LAURA, 2013).

### **3.4) Prevenção do Câncer De Mama**

#### **3.4.1) Quimioprofilaxia**

O uso de drogas ou outras substâncias com o objetivo de prevenir o desenvolvimento do câncer é conhecido como quimioprevenção primária. Denomina-se secundária quando utilizada nas lesões precursoras como hiperplasias atípicas, carcinoma intraductal e microinvasor (GOLDMAN, 2011).

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) aprovados para uso clínico incluem o tamoxifeno e raloxifeno. Os SERMs exercem ação agonista estrogênica em alguns tecidos-alvo, enquanto age como antagonistas de estrogênio

em outros. Vários estudos estabeleceram o papel do tamoxifeno no tratamento e prevenção do câncer da mama e do raloxifeno para o tratamento e prevenção da osteoporose. Das mais de 65 milhões de mulheres com idade entre 35-79 anos sem câncer de mama detectados nos EUA, em 2000, mais de 10 milhões de mulheres (15,5%) eram elegíveis para a quimioprevenção com tamoxifeno, utilizando os critérios de elegibilidade do Teste Breast Cancer Prevention (BCPT) (VOGEL, 2009; GOLDMAN, 2011; KURT, 2012; WATERS, 2012).

Em 1998, a Food and Drug Administration aprovou a utilização do tamoxifeno para a redução da incidência do câncer de mama em mulheres saudáveis norte-americanas com alto risco para a doença. O projeto envolveu 13.388 mulheres com idade igual ou superior a 35 anos, sendo aquelas com idade entre 35 e 59 anos de risco preditivo de câncer de mama em cinco anos igual ou superior a 1,66%, ou seja, presença de mutações gênicas BRCA-1 ou BRCA-2, dois ou mais parentes em primeiro grau com carcinoma de mama na pré-menopausa, biópsia prévia revelando hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ* ou carcinoma de mama prévio. O tamoxifeno reduziu o risco de câncer invasivo de 49%. A diminuição do risco ocorreu em todas as faixas etárias e foi de 44% em mulheres com 49 anos ou menos, 51% naquelas com idade entre 50 e 59 anos e 55% nas mulheres com 60 anos ou mais. A droga também reduziu o risco de câncer não-invasivo em 50%. Particularmente, foi importante a observação que o tamoxifeno reduziu de 69% a incidência de câncer invasivo com receptores de estrogênio positivos, entretanto não houve diferença na incidência do câncer invasivo com receptores negativo entre os grupos placebo e tamoxifeno. Entretanto, outros dois estudos, um inglês e outro italiano, de tamanho amostral menor que o norte americano e de diferentes características de risco, não conseguiram os mesmos resultados, de tal forma que na Europa não está indicado o uso de tamoxifeno para mulheres saudáveis, independentemente do risco, a não ser em ensaios clínicos controlados, até que seja nitidamente comprovado o seu benefício para a saúde como um todo ou para a sobrevivência (VOGEL, 2009; GOLDMAN, 2011; KURT, 2012; WATERS, 2012).

Mais de dez anos depois que a FDA aprovou o tamoxifeno para a quimioprevenção do câncer de mama, e três anos depois de ter aprovado o raloxifeno para a mesma finalidade em mulheres na pós-menopausa, a prevalência do uso de tamoxifeno e raloxifeno por mulheres norte-americanas para a

quimioprevenção do câncer de mama primário continua a ser muito baixo (VOGEL, 2009; GOLDMAN, 2011; KURT, 2012; WATERS, 2012).

A relutância dos pacientes tem sido atribuída a não reconhecer ou acreditar que os riscos podem superar os benefícios, mesmo sabendo que os benefícios superam os riscos numéricos, ainda não é suficiente para explicar a relutância em aceitar tratamento quimiopreventivo.

Para cada mulher, os benefícios e os riscos de quimioprevenção devem ser cuidadosamente ponderados contra o outro. Pesquisadores e clínicos também devem reconhecer que, para muitas mulheres, um escore de risco calculado é um dos inúmeros fatores que compõem sua experiência de estar em risco para o câncer de mama e, talvez mais importante, que compõem o seu cotidiano e preocupações. Conseqüentemente, o processo de tomada de decisão também deve incorporar os fatores médicos, psicossociais e pessoais originais que são mais relevantes para cada paciente (VOGEL, 2009; GOLDMAN, 2011; KURT, 2012; WATERS, 2012).

Para mulheres portadoras de câncer de mama com receptor estrogênico negativo, o uso de tamoxifeno ainda se constitui objeto de pesquisa. Para as que apresentam receptor estrogênico positivo, ou esta condição é desconhecida, o uso de tamoxifeno por alguns anos melhora a sobrevida. As principais evidências decorrem de um estudo meta-analítico, no qual se observou redução de câncer na mama contralateral de 13%, 26% e 47% entre as que receberam o tamoxifeno durante 1, 2 e 5 anos, respectivamente (NICHOLS, 2011).

Os inibidores de aromatase (AIS) pode tornar-se uma opção de tratamento adicional de prevenção no futuro próximo. No entanto, AIS são eficazes apenas em mulheres na pós-menopausa e o tratamento com esses agentes aumenta o potencial de osteoporose (perda mineral óssea e aumento das taxas de fraturas na ausência de terapia de poupadores de osso), queixas músculo-esqueléticas (dores nas articulações e rigidez), e aumento do colesterol. Portanto, uma avaliação direta da aromatase como agentes quimiopreventivos bem como um comparador de cabeça-a-cabeça com tamoxifeno e o raloxifeno como estratégia quimiopreventiva é necessário (VOGEL, 2009; GOLDMAN, 2011; KURT, 2012; WATERS, 2012).

### **3.4.2) Rastreio Mamográfico**

A ênfase do papel da mamografia na detecção precoce do câncer de mama e a importância de obter evidências consistentes motivaram a realização de vários estudos e ensaios analisando a eficácia da mamografia na detecção precoce do câncer de mama.

O aumento da detecção de câncer de mama com o rastreamento não resulta necessariamente em prolongamento real da vida das mulheres, exemplo disso, é que os tumores de crescimento lento são mais facilmente detectados no rastreamento, mas pode não haver benefício em sua detecção precoce. Já nos cânceres mais agressivos, a detecção precoce com mamografia além de mais difícil, pode não ser efetiva, em função da rápida taxa de crescimento e do potencial de gerar metástases em pouco tempo, mesmo quando os tumores primários são identificados ainda pequenos. Estima-se que apenas entre 5 e 10% das mulheres com câncer detectado pelo rastreamento mamográfico terão suas vidas prolongadas em função dessa detecção. Esse fenômeno é explicado pela ausência de benefício real da antecipação da detecção do câncer ou pela existência de sobrediagnóstico (FATEMEH, 2013; HODGE, 2014).

É importante considerar que a efetividade do rastreamento do câncer de mama em populações com baixa prevalência deste câncer, é inferior à eficácia demonstrada nos ensaios clínicos. Todos os ensaios clínicos foram realizados em países onde a prevalência de câncer de mama é elevada, diferente do que ocorre em parte da população brasileira. A realização de rastreamento em populações de baixa prevalência diminui o efeito do rastreamento e aumenta a possibilidade de danos (FATEMEH, 2013).

Em suma, existe evidência de moderada qualidade sobre a eficácia do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama. Contudo esse efeito é pequeno, com Redução do Risco Absoluto (RRA) de 0,05%. Atualmente o efeito deve ser ainda menor, mesmo que as condições ideais de rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento sejam garantidas (NICHOLS, 2011).

Uma das justificativas comumente usadas para a defesa do rastreamento mamográfico é a possibilidade de evitar mastectomias. No entanto, em função do sobrediagnóstico, os dados dos ensaios clínicos revelam um importante aumento de cirurgias mamárias com o rastreamento. É possível também que o aumento de cirurgias com o rastreamento mamográfico seja ainda maior atualmente, em função

da crescente sensibilidade das práticas de rastreamento nas últimas décadas (FATEMEH, 2013; HODGE, 2014).

Mesmo tendo sido a faixa etária mais bem representada nos ensaios clínicos, a redução da mortalidade em mulheres com idades entre 40 e 49 anos apresentou uma significância limítrofe, indicando não só um menor efeito, como também uma maior incerteza sobre a real existência desse efeito. Diversos fatores explicam o menor efeito do rastreamento em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos: a menor incidência de câncer de mama nessa faixa etária; a menor sensibilidade da mamografia em mamas densas e a existência de, proporcionalmente, mais casos de câncer com comportamento agressivo - os quais se manifestam como câncer de intervalo e diminuem a utilidade do rastreamento. Em contrapartida, o rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos apresenta maior proporção de resultados falso-positivos, excesso de exames de imagem, excesso de biópsias e suas possíveis complicações. Mulheres nessa faixa etária apresentam ainda um maior risco de terem câncer radioinduzido pelo rastreamento mamográfico. Os resultados dos ensaios clínicos existentes sugerem que a maior eficácia do rastreamento mamográfico é obtida na faixa etária de 60 a 69 anos. Esse maior benefício apresenta plausibilidade biológica, em virtude da maior prevalência de câncer, melhor acuidade da mamografia pela menor densidade das mamas e a existência de tumores de melhor prognóstico nesta faixa etária. Em virtude do maior efeito absoluto nessa faixa etária, um número consideravelmente menor de mulheres precisaria ser rastreado para que uma mulher pudesse ser beneficiada, o que coloca menos mulheres em risco e reforça o benefício líquido do rastreamento nessa faixa etária (FATEMEH, 2013; HODGE, 2014).

De acordo com o texto preliminar da diretriz brasileira de prevenção secundária do câncer de mama deste ano, recomenda-se o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 a 59 anos, entre 60 e 69 anos e periodicidade do rastreamento com mamografia nas faixas etárias recomendadas seja bienal. A mesma também é contra o rastreamento em mulheres com idade inferior a 50 anos e superior a 70 anos (FATEMEH, 2013). Portanto, a antiga ênfase em atingir ampla cobertura do rastreamento mamográfico deve ser substituída pela prioridade em garantir os possíveis benefícios e diminuir os malefícios associados a essa prática (FATEMEH, 2013; HODGE, 2014).

### **3.4.3) Teste genético para o BRCA: O uso racional dessa ferramenta**

Ao passo em que novas tecnologias para diagnóstico são criadas e introduzidas, a anamnese e o exame físico detalhado são desvalorizados. Os diversos e muito difundidos recursos tecnológicos na área de saúde proporcionam os meios necessários para um diagnóstico, entretanto, ao se valorizar a tecnologia e não o raciocínio clínico, a medicina torna-se mais técnica, fato que gera prejuízos na relação médico-paciente e um atendimento menos personalizado (NETO, 2007; GRAY, 2009; HOCK, 2011; MCCARTHY, 2014).

À medida que os médicos preocupam-se mais com exames laboratoriais, de imagem e com os constituintes biológicos, verifica-se um menor envolvimento em relação às queixas dos pacientes durante as consultas. Como consequência, observa-se na prática clínica excesso de exames complementares realizados. Dados do Sistema Único de Saúde - SUS mostraram que, no Brasil até 76% das consultas médicas acabaram com algum pedido de exames (NETO, 2007; GRAY, 2009; HOCK, 2011; MCCARTHY, 2014).

Seguindo na linha dos avanços associados à medicina, impulsionados pela exposição freqüente nas diversas mídias, e disponíveis há mais de uma década, os testes clínicos para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, são o exemplo mais proeminente do uso da tecnologia na tentativa de reduzir o risco do desenvolvimento de doenças, uma vez que mulheres com resultado positivo podem se submeter à mastectomia profilática antes de apresentarem a doença, passando a compor o grupo com redução de 90% do risco de desenvolver o câncer de mama (KLITZMAN, 2011).

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres em quase todos os países com maior incidência ajustadas por idade nos países desenvolvidos (73%) e inclui 23% de todos os tipos de cânceres. Portanto, a identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário torna-se importante por várias razões. Primeiro, porque indivíduos afetados apresentam risco cumulativo vital muito superior ao da população para vários tipos de câncer. Segundo, porque outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário. Terceiro, porque medidas de rastreamento intensivo e intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) se mostram eficazes em reduzir significativamente o risco de câncer em portadores de mutação. Atualmente, é

possível diagnosticar uma mutação genética de predisposição ao câncer muito antes do diagnóstico de um tumor. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por cânceres de mama e ovário hereditários e estão associadas ao câncer de mama masculino (FERLA, 2007; HUCHUN, 2010).

A predisposição hereditária, mesmo correspondendo à minoria dos casos de câncer de mama, passou a ocupar um lugar importante aos olhos do público e largamente discutido pela mídia, elevando em muito o número de mulheres preocupadas acerca de sua história familiar de câncer de mama (AMENDOLA, 2005; EWALD, 2008; EWALD, 2009). Nas famílias com câncer de mama hereditário e ou câncer de ovário, onde a mutação é encontrada, os indivíduos com teste negativo para a mutação podem ser poupados do aumento da rotina de exames e conseqüentemente da ansiedade. Em mulheres com câncer da mama diagnosticado recentemente, a identificação de uma mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 pode influenciar a extensão da cirurgia, tais como a escolha da mastectomia contralateral ou cirurgia conservadora (KLITZMAN, 2011). Entretanto, essa avaliação sobre o risco individual deve incluir considerações acerca da história familiar, da bagagem étnica, uma vez que certas populações estão sob maior risco de portar uma mutação. Três importantes elementos essenciais serão também avaliados, a chance de uma mutação, que confira aumento substancial no risco, ser segregada na família do indivíduo, a chance de que o indivíduo da análise tenha herdado aquela mutação e a chance do gene herdado estar implicado na gênese do câncer (AMENDOLA, 2005; EWALD, 2008; EWALD, 2009).

A pesquisa de mutações germinativas em BRCA1 e BRCA2 é um processo de alta complexidade, laborioso e caro. Essa dificuldade resulta da grande extensão desses genes e da vasta heterogeneidade molecular observada na doença (até o presente momento mais de 3.400 alterações já foram descritas e encontram-se depositadas no Breast Câncer Information Core (EWALD, 2008).

Ainda não há um consenso acerca da indicação de exames genéticos, e quais os fatores que deverão ser envolvidos em suas decisões. Zurriga e colaboradores em entrevista com médicos internistas, sobre a utilização de testes genéticos observou-se que eles estão mais propensos a ter exames solicitados para o Fator V de Leiden (16,8%), seguido de mama / do câncer do ovário (15,0%). Nos últimos seis meses, 65% deles tinham aconselhado pacientes sobre questões genéticas, 44% tinha solicitado testes genéticos, 38,5% tinham referido os pacientes a um

geneticista, e 27,5% receberam anúncios de laboratórios comerciais para testes genéticos. Os médicos eram mais propensos a solicitar um teste genético, nas ocasiões em que o paciente perguntara sobre testes genéticos, nos casos em que o profissional poderia referenciar a algum aconselhamento genético. Também se observou que no caso em que o profissional tenha recomendado o aconselhamento genético nos últimos seis meses os profissionais se mostraram mais confortáveis em repetir tal ação. Apenas 50% apontaram conhecer um profissional ou serviço de aconselhamento genético ao qual pudessem indicar seus pacientes. Chama a atenção o alto número de profissionais que reconhecem deficiência de conhecimento acerca do assunto e afirmam interesse em se atualizar (ZURRIDA, 2011).

No Brasil, a técnica de testagem genética foi introduzida em 1999 e é hoje realizada em alguns centros especializados. Em São Paulo, capital, o Hospital Israelita Albert Einstein, o Hospital A. C. Camargo e o Laboratório Fleury fazem o exame. Por meio de heredograma, é possível analisar a informação genética de membros da família até a quinta geração. O custo do exame é elevado: 8.400 reais para identificação do tipo de mutação genética da primeira pessoa da família com câncer (AMENDOLA, 2005; EWALD, 2008; EWALD, 2009). O uso destes testes no Brasil é um tabu, uma vez que a população brasileira é extremamente heterogênea, tendo recebido imigrantes dos mais diferentes grupos étnicos ao longo dos séculos, mutações comuns ou fundadoras não são particularmente frequentes no país, exceto em algumas regiões específicas, em que o efeito fundador pode ser demonstrado para alguns subgrupos da população. Conseqüentemente, na grande maioria das famílias com câncer de mama hereditário é recomendável avaliar toda a região codificadora de ambos genes BRCA, um processo laborioso, complexo e caro.

As descrições de mutações patogênicas em genes BRCA no Brasil são poucas e muitas vezes não contemplam ambos genes ou a sequência completa. Dufloth et al. 2005 analisaram 31 pacientes brasileiras com história pessoal prévia de câncer de mama e história familiar sugestiva de câncer de mama hereditário, onde investigaram os exons 2, 3, 5, 11 e 20 de BRCA1, e os exons 10 e 11 do gene BRCA2. Os autores encontraram uma prevalência de 13,0% de mutação em ambos os genes. Por fim, Gomes et al., 2007, investigaram 402 mulheres com história pessoal de câncer de mama não selecionadas para história familiar e provenientes

do Rio de Janeiro, quanto à presença das mutações fundadoras Ashkenazi, e em 12 delas foi realizado sequenciamento gênico completo. Das 402 mulheres testadas, 9 (2.3%) apresentaram mutações patogênicas, sendo seis em BRCA1 e três em BRCA2. A mutação 5382insC, no gene BRCA1, foi detectada cinco vezes e representou 56% das mutações verificadas (EWALD, 2008)

Seguindo em caminho oposto ao uso racional dessa opção diagnóstica, observa-se a livre oferta ao público, seja por laboratórios ou mesmo por websites. Um estudo recente aponta que 6% das usuárias do facebook usam os testes genéticos vendidos através da internet e que 64% delas pretendem usar no futuro (ZENDEJAS , 2011; MCCARTHY, 2014).

Os defensores da indústria de testes genéticos ofertados pela internet argumentam que o tal serviço pode melhorar o acesso a testes genéticos, levar a uma maior consciência de condições genéticas, reforçar a privacidade, e diminuir preços. Por outro lado, alguns especialistas expressaram preocupações sobre a regulação do serviço, alertam que os consumidores podem interpretar mal os resultados dos testes, e que esses podem ter aconselhamento insuficiente não resultando em benefício clínico (CARRARO, 2013).

No Brasil, ainda há carência de regulação da indicação dos testes. Se bem indicado poderia incidir em benefício para a população, haja vista a alta incidência de câncer de mama, com uma tendência de aumento da incidência entre as mulheres mais jovens desde os anos 1980. Também há que se ressaltar que no cenário epidemiológico brasileiro, os citados testes genéticos podem não ser acessíveis para a maioria da população, haja vista os custos relativo ao exame e ao fato de que a maioria das pacientes utilizam o sistema publico de saúde, que não disponibiliza tal ferramenta (GRAY, 2012; REZENDE, 2014). O cenário brasileiro ainda diverge de outros países desenvolvidos e o consumo racional ou não dos testes genéticos para os genes BRCA pode sofrer alterações à medida que houver mudanças nos fatores que limitam o uso dessa ferramenta.

Sobre a regulação acerca da oferta de tais produtos, pode-se tomar como exemplo os Estados Unidos e o Canadá nos quais se observa que os testes genéticos não são rotineiramente avaliados por agências federais antes de serem lançados no mercado e as leis que regulam as indústrias de dispositivos médicos não se aplicam claramente a testes genéticos e, além disso, há uma limitação sobre

o que se faz com esses produtos. Diferente é o caso da Alemanha que proibiu o acesso público a tais testes (ZENDEJAS, 2011; MCCARTHY, 2014).

Ainda que o teste venha a ser bem indicado, é alarmante a realidade em relação aos testes para mutações nos citados genes BRCA. Paradoxalmente desconhecida pelo público e até mesmo por muitos profissionais da saúde a verdade é que as mutações de BRCA são muito raras na população em geral, com uma prevalência de 2 a 3 casos em cada 1000 indivíduos, tal realidade negligenciada, além de não ser adequadamente discutida, faz com que a ansiedade de pacientes e médicos ampliem a busca pelo teste. Mesmo quando uma mutação é encontrada, pode tratar-se de uma variante com pouco, nenhum ou de significado desconhecido, fato que acontece com 10% a 15% dos testes que identificam alguma mutação, fazendo com que a paciente tenha de conviver com uma situação de indefinição diagnóstica ou se submeta desnecessariamente à profilaxia cirúrgica (KLITZMAN, 2011; NETO, 2007).

Tratando-se de tentar delinear as condições ideais de uso, que poderiam ser consideradas norteadoras para os profissionais em sua prática clínica, deve-se ressaltar que esse teste genético tem maior relevância entre as populações de mulheres com risco aumentado de possuírem uma mutação. As diretrizes atuais recomendam que o teste deva ser considerado entre as mulheres com uma alta probabilidade de câncer de mama e de ovário, como definido por uma história pessoal ou familiar positiva, idade avançada e as mulheres com ascendência judaica Ashkenazi, das quais 1 em 40 carregam uma mutação. Sempre que possível, a maior informação é obtida pelo primeiro teste de um membro da família que foi diagnosticado como tendo câncer de mama ou de ovário; se esse membro da família não têm uma mutação BRCA, é pouco provável que outros membros apresentem testes com algum significado clínico. Esta abordagem é menos dispendiosa do que o sequenciamento de genes inteiros (KLITZMAN, 2011). Nenhuma técnica pode garantir a identificação de todas as mutações predisponentes nesse genes, bem como pode haver a detecção de mutações de significado clínico incerto.

A discussão sobre o assunto levou o estado israelense a debater a possibilidade de um programa nacional de triagem. No caso em questão seria considerado que as mulheres Ashkenazi, portadoras de três mutações no BRCA1 e no BRCA2 compreendem 80% a 95% das mutações, respectivamente, em populações Ashkenazi, de modo que os judeus Ashkenazi podem ser testados com

um teste de três variantes que é menos caro do que o sequenciamento genético completo (BLACK, 2013). Ressalta-se que tal padrão populacional não ocorre na população brasileira, dificultando até mesmo uma boa indicação do teste nessa população. Mesmo em Israel o rastreamento de base populacional é complicado porque a decisão da mulher sobre se e quando a ser testada e como responder a um resultado positivo permanece difícil, algumas mulheres podem se sentir perturbadas por um teste positivo quando não desejam a profilaxia cirúrgica, outras preferem não serem testadas para não terem de suportar esse fardo (ZURRIDA, 2011).

O uso aquém do nível devido também é preocupante, a captação insuficiente de pacientes em alto risco, tais como mulheres jovens com câncer de mama, torna mais difícil para prevenir o câncer de membros da família. Informações relevantes como a história familiar deve ser coletada em práticas de cuidados primários, e os pacientes com um forte histórico familiar de câncer de mama ou câncer de ovário devem ser orientados por profissionais experientes (KLITZMAN, 2011). A criação de protocolos para indicação de tal ferramenta, o acesso a serviços de aconselhamento genético, a educação continuada e o investimento em formação de profissionais capacitados parece apontar para a consolidação e correta aplicação dos testes, podendo futuramente refletir em redução da mortalidade relativa ao câncer de mama e ovário.

#### **4) Conclusão**

A identificação de portadores de alteração genética nos genes BRCA apresenta-se como uma ferramenta diagnóstica importante, mas há que se desenvolver um padrão de trabalho na indicação desse exame. A oferta do teste genético deve atender às necessidades da população, distanciando-se da lógica do mercado, orientando que o simples fato de uma paciente desejar saber sua situação de portadora ou não de mutação para os genes BRCA não se traduz em maior proteção contra o câncer de mama.

Levando em consideração fatores como a miscigenação da população brasileira, a grande soma de resultados positivos que não levam a benefícios

clínicos e os altos custos, pode-se deduzir que os referidos testes não encontram respaldo para sua aplicação na população brasileira.

## **THE VALIDITY OF GENETIC TESTS FOR ALTERATIONS IN BRCA1 AND BRCA2 IN BRAZILIAN POPULATION –A LITERATURE REVIEW**

**Geovane Souza de Oliveira<sup>1</sup>, Lucas Sousa Ferraz<sup>1</sup> & José Helvécio Kalil<sup>2</sup>**

1- Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 - Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

**ABSTRACT** Introduction: women with mutations in BRCA1 or BRCA2 gene have an increased risk of breast and ovarian cancer compared with the general population. Objective: The purpose of this review is to be a tool for reflection on the surgical therapeutic approaches for prophylactic on the breast cancer, correlating this type of cancer with genetic tests that verify the presence of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, and the viability of applying such tests in our population that has great features of miscegenation. Data Source: The study was based on a systematic search of articles in national and international journals indexed and Internet (Medline) to obtain information related to the theme. Findings' summary: Women who carry mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 have high risk of developing breast cancer. Studies have shown that these women have 80-85% risk to develop this pathology, while the general population has 12% . These data and the presentation of notorious cases in the media, have promoted the increase in the use of such tests, as part of propedeutics related to this problem. On the other hand, many prophylactic mastectomy has been performed in women without any breast lesions. Conclusions: It is necessary to dispose of more studies about the application of genetic tests in the propedeutic routine for breast cancer. This way, the indications of prophylactic mastectomy will be made with greater safety.

**Keywords:** Mastectomy. Oncogenes. BRCA1. BRCA2.

## 5) Referências

AKTIPIIS, A.C.. Evolutionary Foundations For Cancer Biology. Evolutionary foundations for cancer biology, Vol. 6, p. 144–159, jun. 2013.

AMENDOLA, L. C. B. A Contribuição Dos Genes BRCA Na Predisposição Hereditária Ao Câncer De Mama. **Revista Brasileira De Cancerologia**, Rio De Janeiro, V. 4, N. 51, P.325-330, Set. 2005.

ANTONIOU, C. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. **Cancer Res.** vol. 70, n. 23, p. 9742–9754, dez. 2010.

ASHTON,P.Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. **Genetics and Molecular Biology**, vol. 37, n. 1, p. 234-240, jan 2014.

BARCELOS, P.L. OS GENES BRCA1 E BRCA2E SUAS RELAÇÕES GENÉTICAS NA PREDISPOSIÇÃO AOS carcinomas mamários HEREDITÁRIOS E ESPORÁDICOS.**Revista Brasileira De Cancerologia**.Estudos Goiania, vol. 37, n. 11, p.837-850, dez. 2010.

BLACK, A. R. Proteinkinase C Signaling And Cell Cycle Regulation. **Frontiers in immunology**. Vol. 3, n. 423, p.1-17, jan. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde e Instituto Nacional Do Câncer: Mamografia: da prática ao controle. Recomendações para profissionais da saúde, Inca, 2007. Disponível Em: [Http://Www2.Inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Inca/Portal/Home](http://Www2.Inca.gov.br/Wps/Wcm/Connect/Inca/Portal/Home) Acesso em: Setembro de 2014

BRASIL. Ministério Da Saúde e Secretaria de Atenção À Saúde: Detecção Precoce Do Câncer De Mama No Brasil. **Projeto Diretriz Cfm/Amb**, 2014. Disponível Em:[Http://Www2.Inca.Gov.Br/Wps/Wcm/Connect/Agencianoticias/Site/Home/Noticias/2014/Diretrizes\\_Deteccao\\_Precoce\\_Cancer\\_Mama\\_Consulta\\_Publica](http://Www2.Inca.Gov.Br/Wps/Wcm/Connect/Agencianoticias/Site/Home/Noticias/2014/Diretrizes_Deteccao_Precoce_Cancer_Mama_Consulta_Publica) Brazil. Plos One, Vol. 8, n.3 p. 1-9, mar. 2014

Câncer de mama. Sociedade Franco Brasileira de Oncologia. Disponível em:< [www.abcdasaude.com.br](http://www.abcdasaude.com.br) >. Acesso em 04 out. 2014.  
Câncer De Mama: Condutas Do Inca. **Revista Brasileira De Cancerologia**, São Paulo, V. 1, N. 47, P.9-19, Maio 2001.

CARRARO, D. M. Comprehensive Analysis Of BRCA1, BRCA2 And TP53 Germline Mutation And Tumor Characterization: A Portrait Of Early-Onset Breast Cancer. **Am J Obstet Gynecol**, vol. 200, n.2, p. 140.e1–140.e9, fev. 2013

EREKSON, E. A. Oophorectomy: The Debate Between Ovarian Conservation An Elective Oophorectomy. **Menopause**, vol. 20, n. 1, p. 110–114, jan. 2013.

EWALD, I. P. Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. **Genetics and Molecular Biology**. Vol. 30, n. 2, p. 423-422, jan. 2010.

EWALD, I. P. Rastreamento de mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiras em risco para a síndrome de câncer de mama e ovário hereditários.2008.150 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2008.

EWALD, I. P. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. **Genetics and Molecular Biology**. Vol. 32, n. 3, p. 437-446, jan. 2009.

FATEMEH, K. A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. **BioMed Research International**, vol. 2013, p1-16, ago. 2013.

FERLA, R. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. **European Society for Medical Oncology**. Vol. 18, n.6, p. 1-6, jun. 2007.

GANEM, N. J. Linking Abnormal Mitosis To The Acquisition Of Dna Damage. **The Journal of cell biology**, v. 199, N.6, p.871–881, jun. 2012.

GOLDMAN, L. Elizabeth. Accuracy of Diagnostic Mammography at Facilities Serving Vulnerable Women, **Med Care**.vol. 49, n.1, p67-75, jan. 2011

GRAY, S W. Risk Information Exposure And Direct To Consumer Genetic Testing For BRCA Mutations Among Women With A Personal Or Family History Of Breast Or Ovarian Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. vol. 18, n.4, p.1303-1311, abr. 2009.

GRAY, S W. The Impact Of Risk Information Exposure On Women's Beliefs About Direct-To-Consumer Genetic Testing For BRCA Mutations. **Clin Genet**. Vol. 81, n.1, p. 1-16, jan. 2012.

HOCK, K. T. Direct-To-Consumer Genetic Testing: An Assessment Of Genetic Counselors' Knowledge And Beliefs. **Genet Med**, vol. 13, n. 4, p. 325-332, abr. 2011.

HODGE, R. Comparison of Danish dichotomous and BI-RADS classifications of mammographic Density. **ActaRadiologica Short Reports**, Vol. 3, n. 5, p. 1-5, Nov. 2014.

HUCHUN, L. Wild-type BRCA1, but not Mutated BRCA1, Regulates the Expression of the Nuclear Form of  $\beta$ -catenin. **Mol Cancer Res**. 2010 March ; vol.8, n. 3, p. 407-420, mar. 2010.

INCA. Instituto Nacional José Alencar Gomes da Silva.tipos de câncer, O câncer de mama. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br>>. Acesso em: 4 out. 2014.

JACOBY, V. L. Oophorectomy As A Risk Factor For Coronary Heart Disease. **Am J Obstet Gynecol**, vol. 200, n.2, p. 140.e1-140.e9, fev. 2009.

KLITZMAN, R. Attitudes And Practices Among Internists Concerning Genetic Testing. **J Genet Couns**, vol.22, n. 1, p. 90-100, fev. 2013.

KURT, L. Recommendations For Raloxifene Use In Daily Clinical Practice In The Swiss Setting.**Europe Spine Journal** , vol. 2012, n. 21, p.2407-2417, jun. 2012.

LAURA, K. Utilization of Mastectomy and Reconstruction in the Outpatient Setting. **Ann SurgOncol**. Vol. 20, n. 3, p. 1-12, mar. 2013.

MCCARTHY, A. M. The Role Of Testing For BRCA1 And BRCA2 Mutations In Cancer Prevention. **JAMA Intern Med**.vol. 174, n.7, p. 1023-1024, jul. 2014.

METCALFE, K. A. International Variation In Rates Of Uptake Of Preventive Options In BRCA1 And BRCA2 Mutation Carriers. **Int J Cancer**. vol. 122, n. 9, p. 2017-2022, mai. 2008.

NETO, J. A. Confiabilidade No Médico Relacionada Ao Pedido De Exame Complementar. **HU rev**, v.33, n.3, p.75-80, set. 2007

NICHOLS, H.B.. Bilateral Oophorectomy In Relation To Risk Of Postmenopausal Breast Cancer: Confounding By Nonmalignant Indications For Surgery?. **American Journal of Epidemiology**, Vol. 173, N. 10, p. 1111–1120, mar. 2011.

PAPALARDO, F. Cancer Vaccines: State Of The Art Of The Computational Modeling Approaches. **BioMed Research International**, vol. 2013, n.106407, p.1-6, jan. 2013.

REBBECK, T. R., Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk In BRCA1 And BRCA2 Mutation Carriers: The Prose Study Group. **Journal of clinical oncology**, Vol. 22, N.6, p. 1055 a 1062, Mar. 2004.

RIVERA, C. M.. Increased Mortality For Neurological And Mental Diseases Following Early Bilateral Oophorectomy. **Neuroepidemiology**, vol. 2009, n. 33, p.32–40, abr. 2009.

ROCCA, W. A. Oophorectomy, Menopause, Estrogen Treatment, And Cognitive Aging: Clinical Evidence For A Window Of Opportunity. **Brain Res**. Vol. 16, n. 1379, p. 188–198, mar. 2011.

SHUSTER, L. T. Prophylactic Oophorectomy In Pre -Menopausal Women And Long Term Health – A Review. **Menopause Int**, vol. 14, n. 3, p.111-116. Jan, 2008.

SMITH, T. C. Origin Of The Cell Nucleus, Mitosis And Sex: Roles Of Intracellular Coevolution. **Biology Direct**, vol.5, n. 7, p. 1- 48, jan. 2010.

VOGEL, V.G. The NSABP Study Of Tamoxifen And Raloxifene (STAR) Trial. **Expert Rev Anticancer Ther**, vol.9, n.1, p. 51–60, Jan. 2009.

WATERS, E. A.. Use Of Tamoxifen And Raloxifene For Breast Cancer Chemoprevention In 2010. **Breast Cancer Res Treat**. vol, 134, n. 2, p. 875–880, Jul. 2012.

WONDRAK, G. T. Redox-Directed Cancer Therapeutics: Molecular Mechanisms And Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**. Vol. 11, N. 12, p 3013 – 3069, jan. 2009.

ZENDEJAS, B. Cost-Effectiveness Of Contralateral Prophylactic Mastectomy Versus Routine Surveillance In Patients With Unilateral Breast Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, vol. 29, n. 22, p. 2993-3000, Ago. 2011

ZURRIDA, S. The Changing Face Ofmastectomy (FrommutilationTo Aid To Breast Reconstruction). **International Journal of Surgical Oncology**, vol. 2011, p. 1-7, fev. 2011.