

Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura

Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review

Aline Silva Coelho¹

Marielle Anália da Silva Santos²

Rosecleide Inácio Caetano²

Camila Fátima Piovesan²

Larissa Aparecida Fiuza²

Ricardo Luiz Dantas Machado³

Adriana Antônia da Cruz Furini⁴

Resumo

O câncer de mama é o principal câncer que atinge a população feminina no mundo, com maior taxa de incidência e mortalidade, sendo que de 5% a 10% de todos os casos são relacionados à herança de mutações genéticas. A identificação precoce dos casos de câncer de mama e ovário é importante, pois um indivíduo afetado pode herdar propriedade de antecedentes familiares que indicam uma predisposição hereditária. O efeito cancerígeno pode ocorrer quando dois genes supressores de maior importância, como *BRCA1* e *BRCA2*, perdem suas funções nos dois alelos decorrentes de mutações na linhagem germinativa. Desta forma, foi realizada uma revisão da literatura sobre câncer de mama hereditário e suas correlações com mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que aumentam o risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

Palavras-chave

Neoplasias da mama; Genes *BRCA1*; Genes *BRCA2*; Predisposição genética para doença

INTRODUÇÃO

Em países em desenvolvimento e em países desenvolvidos, o câncer de mama é o tipo no qual há maior incidência e maior taxa de mortalidade na população feminina no mundo.⁽¹⁾ No Brasil, para 2016, foram estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres.⁽²⁾ Grande parte desses tumores origina-se no epitélio ductal e são conhecidos como carcinoma ductal invasivo, porém, como o câncer de mama é caracterizado por ser um grupo heterogêneo de doença, existem outros subtipos de carcinomas diagnosticados, como o tubular, o lobular, o mucinoso, o micropapilar, o medular e o papilar.⁽²⁾

A doença é multifatorial e os riscos para o câncer de mama envolvem fatores internos, como a predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal, e externos, tais como ambientais, agentes químicos, físicos e biológicos. Outros fatores estão ligados ao estilo de vida, como consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante, e podem acarretar em

danos ao genoma e favorecer o desenvolvimento do carcinoma.⁽³⁾

A predisposição hereditária é considerada um importante fator epidemiológico. De 5% a 10% de todos os casos são relacionados à herança de mutações genéticas.^(4,5) Além disso, a história familiar de câncer de mama é um fator de risco para o surgimento da doença, onde alterações em genes, como os da família BRCA, aumentam o risco.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como genes supressores tumorais, no qual estão relacionados aos aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular.^(5,6)

O *BRCA1* localiza-se no braço longo do cromossomo 17 na posição 21 (17q21) e codifica uma proteína com 1.863 aminoácidos, sendo sua principal função a reparação do DNA na recombinação homóloga, reparo por excisão de nucleotídeos (REN) e na regulação do ciclo celular, sendo expresso quando há uma instabilidade genômica mediada por estrogênio.^(3,7,8) O *BRCA2* está situado no braço longo no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3) e codifica

¹Centro Universitário de Rio Preto (Unirp) – São José do Rio Preto-SP; Hospital do Câncer de Barretos – Barretos-SP, Brasil.

²Centro Universitário de Rio Preto (Unirp) – São José do Rio Preto-SP, Brasil.

³Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói-RJ, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Professora / Coordenadora do Curso de Biomedicina.

Instituições: Centro Universitário de Rio Preto, Universidade Federal Fluminense e Hospital do Câncer de Barretos.

Recebido em 13/09/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800615

uma proteína com 3.428 aminoácidos, tendo a função através da interação com a RAD51 de reparar as quebras na dupla fita de DNA.^(7,9)

O efeito cancerígeno em células germinativas pode aparecer quando os dois genes supressores, *BRCA1* e *BRCA2* perderem sua função nos dois alelos (Hipótese de Knudson), com mutação na linhagem germinativa (herdada), seguida por outro evento que silencie o gene (mutação somática). Por outro lado, nos casos esporádicos são necessárias duas mutações a nível somático (mutações adquiridas) no qual resulta também na inativação gênica. Desta forma, quando estes genes perdem sua função eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito carcinogênico.⁽³⁾

A identificação da presença de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é realizada por testes genéticos, sendo a escolha do método dependente dos recursos financeiros disponíveis e da existência de uma mutação identificada na família ou no grupo étnico do paciente.⁽⁶⁾ O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, sobre câncer de mama hereditário destacando portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que apresentam susceptibilidade para o desenvolvimento de câncer de mama.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do tema proposto foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos. Os artigos foram analisados quanto ao reconhecimento do tema, fichamento dos estudos, estabelecimento de critérios para inclusão e/ou exclusão de estudos e interpretação dos resultados obtidos.

O levantamento bibliográfico foi executado por meio da seleção de estudos publicados entre os anos de 2005 a 2016. As palavras-chave utilizadas para busca foram: "câncer de mama, gene *BRCA1*, gene *BRCA2* e predisposição hereditária". Os indexadores Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PubMed (Puc/Publisher Medline), e SciELO foram utilizados para seleção dos manuscritos. Artigos que não compreendiam os critérios estabelecidos da temática foram eliminados.

REVISÃO DA LITERATURA

Câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia mais preocupante na população feminina. A ocorrência causa impacto psicológico, funcional e social, e atua de forma negativa nas questões relacionadas à autoimagem e à percepção da sexualidade. A prevenção primária é considerada de suma importância na assistência à saúde da mulher, devido aos

dados de casos de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade.⁽¹⁰⁾

Para o Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para 2016-2017, a incidência deve ser de cerca de 600 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico nas mulheres quanto à distribuição dos cânceres será de: mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%). Geograficamente, a ocorrência é mais frequente nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste.⁽²⁾

A mortalidade tem diminuído ao longo da década na maioria dos países desenvolvidos. Esse fato pode ser decorrente de melhorias nos processos de triagem, diagnóstico, cirúrgicos, radioterapia, e (neo) terapia adjuvante sistêmica.⁽¹¹⁾ Corrobora o avanço das técnicas de biologia molecular e genética, que contribuem para melhora na compreensão dos subtipos diferentes, diferenças clínicas, características patológicas e respostas terapêuticas distintas.⁽⁶⁾

A doença é multifatorial, com pequena parte dos casos considerada hereditária, determinada principalmente por uma mutação germinativa em gene de predisposição de alta penetrância. Em mulheres jovens tem sido demonstrada uma doença biologicamente mais agressiva, com maior frequência de características histopatológicas e piores prognósticos quando comparadas às mulheres acima dos 50 anos de idade.⁽¹²⁾

Diversos critérios morfológicos são utilizados para referir a agressividade de um tumor. Dentre estes critérios incluem-se o tipo o grau de polimorfismo nuclear, o tipo histológico, a presença e/ou ausência de resposta inflamatória, o número de mitoses e o comprometimento de vasos linfáticos e sanguíneos. Sendo corroborado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, onde tumores que respondem à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, enquanto que os tumores que não respondem, têm níveis baixos ou são indetectáveis.^(13,14)

Câncer de mama hereditário

A história familiar da doença é o principal fator epidemiológico de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, relacionado a fatores genéticos, como mutações.^(7,15)

O câncer de mama está relacionado a agrupamento familiar de síndromes específicas, onde conferem um risco elevado de câncer comparado ao restante da população. Estudos realizados na década de 90 revelaram que mutações em genes supressores de tumor, como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, contribuem para um elevado risco de câncer da mama e ovário.^(5,16)

Por exemplo, em famílias com vários casos de câncer de mama, a doença estava ligada a *BRCA1* em 52% e *BRCA2* em 32% das famílias. Por outro lado, em famílias

com câncer da mama e ovário, a doença estava ligada a *BRCA1* em 84% e *BRCA2* em 14% dos casos.^(7,15)

É importante a identificação dos casos hereditários de câncer de mama por várias razões. Primeiro, indivíduos afetados conferem um risco cumulativo vital superior ao da população para o desenvolvimento de outros tipos de câncer. Segundo, porque outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário.⁽³⁾

E finalmente, porque medidas de rastreamento intenso e de profilaxias (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) tendem a diminuir, significativamente, o risco de câncer em portadores de mutação.⁽¹⁶⁾

Rastreamento de família de alto risco

Como dito, o histórico familiar dessa patologia é uma condição epidemiológica de alto risco, onde uma pequena porcentagem de todos os casos de câncer de mama está relacionada à herança de modificações genéticas, acometendo mulheres cada vez mais jovens. É relevante a avaliação do contexto familiar com uma associação à existência de outros casos da doença com aptidões específicas.^(18,19)

Dentre os diversos fatores incluídos para a determinação de categorias de risco de câncer mamário estão: 1) familiares de uma pessoa acometida que demonstram chances de herdar a mutação e assim desenvolver o câncer hereditário; 2) existência de um plano que possa acompanhar a paciente, seguido de interposições que objetivem minimizar o progresso do câncer em pessoas portadoras da mutação. É indispensável a detecção de indivíduos não portadores de modificações genéticas em um mesmo grupo de risco, para que possam evitar despesas com tratamentos desnecessários.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Os atributos do antecedente familiar indicam uma predisposição hereditária ao câncer de mama que englobam as decorrentes circunstâncias: familiares acometidos em três gerações contínuas; dois ou mais parentes de primeiro grau observados com a doença no ciclo. A ginecomastia, edema do tecido mamário masculino, proveniente a um desequilíbrio hormonal, é um fator de risco para o câncer de mama masculino, onde as deformações no gene *BRCA1* são correlatadas em alguns diagnósticos, porém existe uma maior conexão com as mutações no gene *BRCA2* e o surgimento desse tipo de câncer.^(17,19)

Quando comparados a outros tipos de câncer que acometem a população masculina, o câncer de mama equivale a menos de 1%, onde sua presença tem sido frequentemente observada em homens cada vez mais novos.⁽¹⁹⁾ Diversos estudos afirmam que pessoas do sexo masculino que são portadoras de uma alteração genética nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm uma maior probabilidade de desenvolver a doença quando relacionados a uma população em

geral, porém, cerca de 99% dos casos ocorridos referem-se a lesões benignas.⁽¹⁹⁻²¹⁾

As bases fundamentais para o diagnóstico clínico de mama hereditário são definidos pela NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)⁽²²⁾ e pela ASCO (*American Society of Clinical Oncology*).⁽²³⁾ Para avaliação dos respectivos itens citados para o diagnóstico clínico, são também associados cada relato dos familiares dos pacientes.⁽²²⁾

Genética do câncer de mama

O processo de transformação neoplásica é iniciado quando mutações alteram a grade da matriz, ou seja, quando há uma desregulação da função de genes que agem indiretamente ou diretamente na proliferação ou na sobrevivência das células, como os genes supressores de tumor e proto-oncogenes.⁽³⁾

Os oncogenes mais comuns são alelos mutantes de uma classe de genes celulares normais. São conhecidos como proto-oncogenes e seu funcionamento ou expressão, quando alterados, resultam em estimulação anormal da divisão celular e proliferação. A presença de apenas um alelo mutante pode modificar o fenótipo de uma célula normal para maligno. Ao contrário, os genes supressores tumorais, como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, quando mutados, ocorre um mecanismo de perda de função de ambos os alelos, ou seja, um alelo mutante é herdado e o segundo alelo é inativado por um evento somático.^(8,15,24,25) Além disso, genes supressores tumorais, quando mutados, suprimem os chamados genes protetores (*gatekeepers*) que regulam diretamente o crescimento celular, ou na inibição, e os genes de manutenção (*caretakers*), que estão envolvidos na reparação de danos do DNA e de manutenção da integridade genômica.⁽²⁵⁾

A predisposição genética a tumores é mediada pela herança da inativação de genes supressores de tumores, particularmente em famílias de alto risco. Os mais importantes genes supressores de tumor associados com o câncer de mama são os citados, genes *BRCA1* e *BRCA2*. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida.^(5,8)

Em indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, 90% dos casos são caracterizados como "triplo-negativo", ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR), e receptor de estrogênio (ER).^(1,7,14)

Dados moleculares dos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem estruturas que são complexas com aproximadamente 100Kb.⁽²⁶⁾ O gene *BRCA1* se encontra no braço longo do cromossomo 17,

composto de 22 éxons codificantes, e codifica para uma proteína de 1.863 aminoácidos. Já o gene *BRCA2* se encontra no braço longo do cromossomo 13, composto de 27 éxons codificantes, dos quais 26 codificam uma proteína com 3.418 aminoácidos.^(26,27)

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas nucleares expressas que são conservadas com integridade genômica por regular o reparo de DNA.⁽²⁵⁾ A função desses genes é impedir a formação de tumores por meio do reparo de DNA que estão alterados. Assim, as proteínas que são codificadas pelos genes interagem com outras proteínas para reparar as quebras de DNA, mas, se não há a interação, induzem a apoptose celular.^(1,3) Outra função é a diferenciação em processos celulares.⁽²⁹⁾

As proteínas *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis também pela regularização da atividade de outros genes e também exercem um papel importante para o desenvolvimento embrionário.⁽³⁰⁾ Quando os genes *BRCA*s têm um polimorfismo perdem sua capacidade de impedir o aparecimento de neoplasias de ovário e mama, e possivelmente a perda da função de *BRCA1* e *BRCA2* que permitem outras mutações que são absolutamente responsáveis pela neoplasia.^(25,27) Essa suposição é compatível com carcinomas de mama e ovário de pacientes com mutações desses genes e que têm instabilidade cromossômica e frequentes mutações em outros genes supressores tumorais.⁽²⁵⁾

Outro aspecto importante é que esses genes mutantes podem ser transmitidos de geração a geração e com isso pode-se explicar a existência de histórico familiar para essa mutação.^(26,27)

A prevalência populacional de mutações germinativas desses genes é variável e sugere um efeito fundador. Por exemplo, entre judeus Ashkenazi as mutações patogênicas mais frequentes são do tipo INDEL. No gene *BRCA1* aparecem na região do éxon: -185delAG (efeito dominante, com deleção dos nucleotídeos AG) e 5382inC (mutação de efeito dominante, com inserção do nucleotídeo C. No gene *BRCA2*, a mutação -6174delT (efeito dominante com deleção do nucleotídeo T), que está presente em pelo menos um quarto das mulheres com câncer de mama e principalmente em idade jovem.⁽²⁵⁾

Diagnóstico molecular câncer de mama

As informações obtidas em testes moleculares somadas ao histórico familiar e predisposição genética revelam o real risco para o desenvolvimento do câncer de mama e serve para o direcionamento da conduta a ser realizada visando diminuir seu risco.^(3,5)

Com o auxílio de testes por biologia molecular, a identificação de alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* ocorre de maneira precoce, o que proporciona informar o risco verdadeiro para o desenvolvimento do câncer.⁽¹⁾

Através de testes dos genes TP3 e CHEK2, se confirmada a mutação, esses genes apresentam relação ao gene *BRCA 1* para propiciar o câncer de mama, sendo uma informação de grande valor inicialmente.⁽⁷⁾

Para o câncer de mama foram desenvolvidos e validados testes moleculares baseando-se nos papéis funcionais na caracterização do tumor e de suas modificações. Entre os testes validados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) - órgão institucional norte-americano responsável pela liberação e fiscalização, somente o Oncotype DX® e o MammaPrint estão liberados para a rotina clínica.⁽³⁰⁾

O ensaio Oncotype DX® tem a função de avaliar a expressão de 21 genes no tecido mamário, seja parafinado ou fresco, utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real.⁽²⁷⁾ O MammaPrint usa a tecnologia dos microarranjos gênicos, com análise da expressão de 70 genes, fornecendo resultados em dois perfis: 1. alto risco (taxas elevadas para chances de metástase), 2. baixo risco (menores taxas para metástase).⁽⁶⁾ Além disso, o exame anatomopatológico realizado pelo patologista ao microscópio utiliza marcadores genéticos complementares para definir quais são os subtipos tumorais existentes.⁽²⁸⁾

A imunohistoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER) e HER2 permitem a classificação molecular do câncer de mama nos subtipos Luminal A (RE+, RP+ou-, HER2+ou-), Luminal B (RE+, RP+, HER2+), predomínio HER2 (RE-, RP-, HER2+) e no subtipo Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2-), usados no prognóstico e no tratamento complementar à cirurgia.^(4,17)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, os estudos analisados na revisão demonstram que a mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* conduzem ao câncer de mama e de ovário em mulheres com essa mutação hereditária.

Para diagnosticar essas mutações depende-se de técnicas moleculares, que estão cada vez mais sofisticadas. No entanto, até o momento, os estudos apontam que os testes moleculares dependem da incorporação de tecnologia e da formação de uma equipe extremamente qualificada.

Futuramente, será possível estudar todas as alterações genéticas do câncer de mama e oferecer um tratamento personalizado e sob medida para cada paciente. Para isso, é importante o constante investimento nas pesquisas e no estudo das características genéticas do câncer de mama na população. Sendo o paciente precocemente diagnosticado, e, em seguida, submetido ao tratamento, o prognóstico provavelmente será bom quando relacionado ao câncer de mama. Portanto, a prevenção, interligada a identifica-

ção precoce, é relevante para a minimização e controle das taxas de morbidade e mortalidade por essa neoplasia.

Abstract

Breast cancer is the main cancer that affects the female population in the world, with a higher incidence and mortality rate, and 5 to 10% of all cases are related to the inheritance of genetic mutations. Early identification of cases of breast and ovarian cancer is important as an affected individual may inherit property from a family history indicating a hereditary predisposition. The carcinogenic effect may occur when two major suppressor genes, such as BRCA1 and BRCA2, lose their function in the two alleles due to germline mutations. Thus, a review of the literature on hereditary breast cancer and its correlations with germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes that increase the risk for the development of breast cancer.

Keywords

Breast neoplasms; BRCA1 Genes; BRCA2 Genes; Genetic predisposition to disease

REFERÊNCIAS

- Lajus TBP. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2010;9(3):252-6.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2015. [Acesso em 2016 jul 15]. disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
- Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2005; 51(4):325-30.
- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001;38(1):103-13.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rede Nacional de Câncer Familiar - Manual Operacional. [Internet] Rio de Janeiro: Inca; [acesso em 2016 Jul 15]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf.
- Cesar PGC, Fonseca FLA, Gehrke FS, Alves BCA, Kuniyoshi RK, Giglio AD. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. *Arq Bras Ciê Saúde*. 2012;17(13):156-58.
- Walavalkar V, Khan A, Kandil D. *Familial breast cancer and genetic predisposition in breast cancer*. Springer Science Business Media New York. 2015;16-23.
- Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, Shinzato YJ, Santos CC, Zeferino LC, Schmitt F. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(4):192-7.
- Esteves VF, Thuler LC, Amendola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, Vieira RJ; Brazilian Network of Breast and Ovarian Familial Cancer Aggregation. 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*. 2009;42(5):453-7.
- Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Barreto RM, et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 casos. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(3):351-9.
- Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):734.
- Martins CA, Guimarães RM, Silva RLPD, Ferreira APS, Gomes FL, Sampaio JRC, et al. Evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres Jovens: Desafios para uma política de atenção oncológica. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(3):341-9.
- Silva DM, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1): 39-48.
- Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: Marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):377-8.
- Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. *Elsevier Science*. 2001;11:668-76.
- Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):174-91.
- Vieira DSC, Dufloth RM, Schmitt FCL, Zeferino IF. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(1):42-7
- Prolla CMD, Silva PS, Neto CBO, Goldim JR, Prolla PA. Conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário entre enfermeiros em um hospital public. *Revista latino-americana de enfermagem*, 2015;23(1):90-7.
- Zeitune MM, Faria JCNM, Cruz AHS, Reis AAS, Santos RS. Relações genéticas e medidas socioeducativas para a prevenção dos carcinomas mamários. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2013;6(2): 287-93.
- Patrícia HAAS, Costa AB, Souza AP. Epidemiologia do câncer de mama em homens. *Revista Adolfo Lutz*. 2009;68(3):476-81.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
- NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [Internet] Washington2015 [cited 19/05]; Available from: NCCN.org.
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2397-406.
- Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2000; 10:81-9.3
- Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. (2008) Thompson & Thompson - Genética Médica. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.
- Economopoulou P, Dimitriads G, Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):18.
- Cardoso M, Faganello TRC, Frizzo MN. Avaliação os marcadores moleculares de pacientes com carcinoma mamario: Uma revisão. *Revista saude integrada*. 2016;15(16):3-4.
- Lynch HT, Snyder C, Casey MJ. Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 8:viii83-viii95.
- Narod SA, Rodriguez AA. Predisposition genética para el cancer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex*. 2011;53 (5):420-9. [Article in Spanish]
- Cornejo-Moreno BA, Uribe-Escamilla D, Salamanca-Gómez F. Breast cancer genes: looking for BRACA' s lost brother. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(12):787-92.

Correspondência

Adriana Antônia da Cruz Furini
Rua Ivete Gabriel Atique nº 45, Bairro Boa Vista
São José do Rio Preto-SP, Brasil