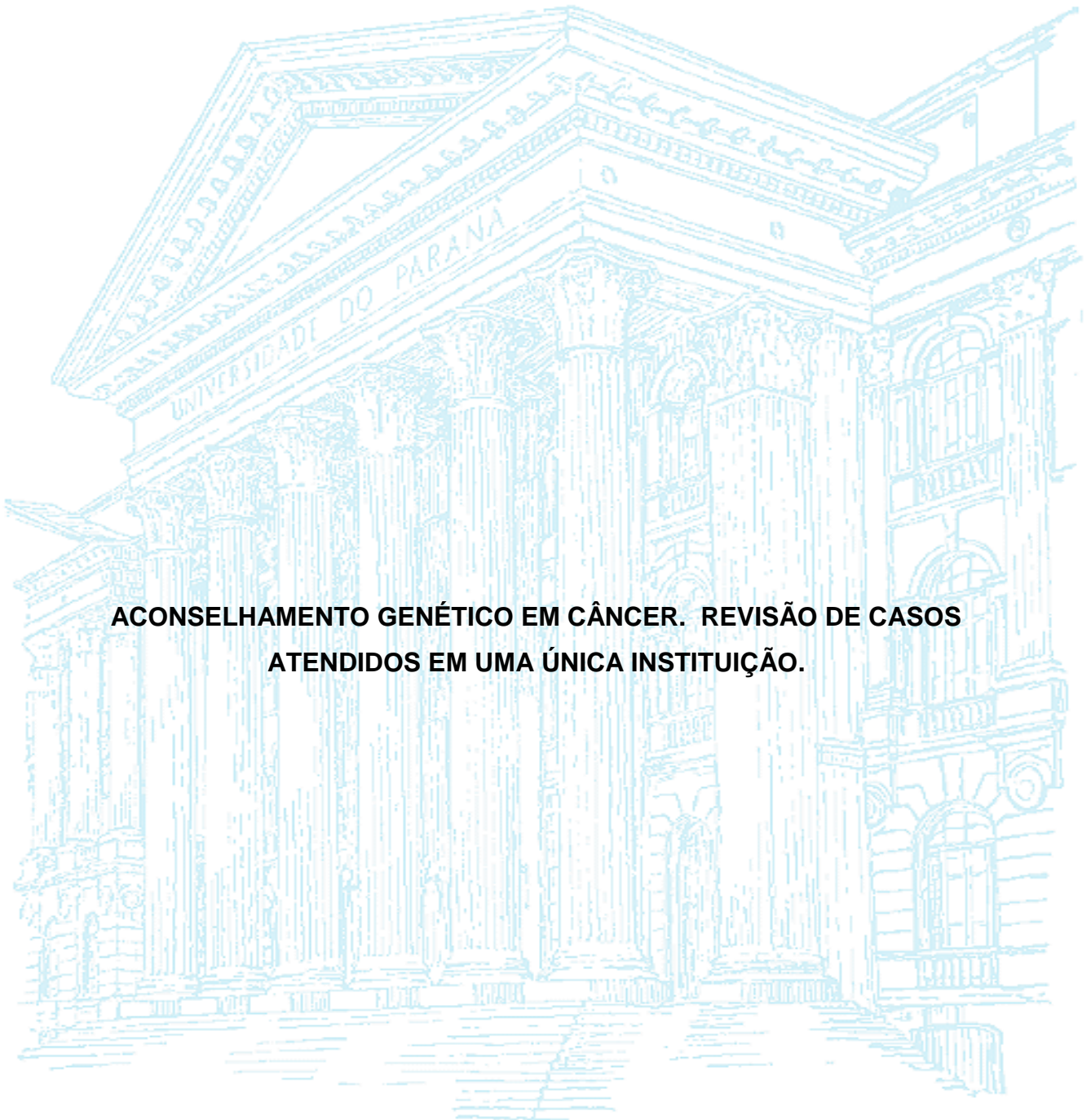


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA WONS



**ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER. REVISÃO DE CASOS  
ATENDIDOS EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO.**

CURITIBA

2017

LETÍCIA WONS

**ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER. REVISÃO DE CASOS  
ATENDIDOS EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO.**

Monografia apresentada à Coordenação de Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profª Drª Daniela Fiori Gradia

Coorientadora: Profª Drª. Enilze Maria de Souza Fonseca Ribeiro

CURITIBA

2017

*Aos meus pais e irmão, que sempre deram o melhor por mim.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Leonardo e Lucimara, e irmão, Luciano, por todo carinho e preocupação, por ajudarem a me guiar em escolhas e por sempre estarem presentes me apoiando e acreditando em mim.

À toda a minha família por serem exemplos para mim.

Aos meus orientadores, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Enilze M. S. F. Ribeiro e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniela Gradia, pela orientação, apoio e confiança na realização deste trabalho.

Aos meus colegas do Laboratório de Citogenética Humana e Oncogenética por toda ajuda, companheirismo e aprendizados.

À Oncoclínica pela colaboração na execução deste trabalho.

A todos os meus amigos pelo suporte, paciência e vivência de bons momentos. Especialmente a Fabiana Garcia, por sua amizade e por estar sempre presente em momentos difíceis me incentivando.

À Universidade Federal do Paraná pelas oportunidades que obtive, bem como a realização deste trabalho.

## RESUMO

O câncer é considerado como uma das principais causas de morte no mundo podendo ser esporádico, familiar ou hereditário. O aconselhamento genético proporciona uma melhor compreensão sobre esta doença, auxiliando no diagnóstico e esclarecimento sobre riscos, consequências, prevenções e tratamentos. Considerando o aumento da incidência de câncer e a grande procura de parte da população por recursos diagnósticos atualmente disponíveis, este trabalho teve por objetivo analisar 231 casos de aconselhamento genético atendidos em uma única instituição, realizando um levantamento do perfil de indivíduos que o procuram, as síndromes mais prevalentes nesta população, assim como a presença de mutações nestes indivíduos e seus familiares. Foram elaborados heredogramas pelo *software Free Online Pedigree Tool (Progeny®)* e realizados teste de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para verificar se havia diferenças estatísticas entre grupos separados por presença e ausência de histórico pessoal de câncer, frequência de cada tipo de câncer e subtipos tumorais. Pacientes do sexo feminino foram mais frequentes, provavelmente porque a clínica onde se realizou o AG é formada predominantemente por mastologistas, que constituem o principal grupo que encaminha pacientes ao AG. Nem todos os pacientes possuíam históricos pessoais de câncer, demonstrando que o AG está sendo corretamente divulgado como uma atitude de prevenção e, entre os que possuíam histórico pessoal de câncer, o de mama foi o mais frequente, seguido por câncer de pele e tireoide. A maioria das pacientes com câncer de mama estava na faixa etária anterior aos 50 anos indicando que indivíduos mais jovens são o principal público do AG. Oitenta e uma famílias se encaixaram nos critérios de Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC) e cinco em Síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Cerca de 20% destes pacientes tiveram sua origem genética esclarecida pela detecção de mutação patogênica, indicando que genes ainda não descritos ou não pesquisados também podem ser responsáveis pelas síndromes. A partir de testes genéticos realizados em laboratórios conveniados ou particulares, foram identificadas 16 variantes em seis genes sendo que mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* foram as mais frequentes. Foram identificadas 31 variantes de significado incerto (VUS) em 16 genes diferentes, sendo que 24 delas não estão descritas na literatura, indicando a necessidade de pesquisas que esclareçam a função destes alelos. Cerca de 74 pacientes fizeram a primeira consulta, receberam solicitações de exames genéticos e não os realizaram, o que está provavelmente relacionado ao fato dos exames não terem sido liberados pelos planos de saúde, além de que os resultados dos testes podem trazer implicações psicológicas e emocionais, fazendo com algumas pessoas recuem ou adiem o procedimento. Este é um ponto importante a ser trabalhado pelas equipes envolvidas no processo de AG.

Palavras-chave: Aconselhamento genético. Câncer. Hereditário.

## ABSTRACT

Cancer is considered to be one of the major causes of death in the world and it can be sporadic, familial or hereditary. Genetic counseling (GC) provides a better understanding of this disease, assisting in the diagnosis and elucidation of risks, consequences, prevention and treatment. Considering the increase of incidence of cancer and the great demand of part of the population for diagnostic resources currently available, this study aimed to analyze 231 cases of GC attended in a single institution, performing a survey of the profile of individuals who seek it, the more prevalent syndromes in this population, as well as the presence of mutations in these individuals and their relatives. Heredograms were performed using the *Free Online Pedigree Tool* (Progeny®) software and the chi-square test ( $\chi^2$ ) was realized to verify if there were statistical differences between groups separated by presence and absence of personal history of cancer, frequency of each cancer type and tumor subtypes. Female patients were more frequent, probably because the clinic where the GC was performed is predominantly composed of mastologists, who are the main group that refers patients to the GC. Not all patients had a personal history of cancer, demonstrating that GC is being correctly disclosed as a preventive attitude, and of those who had a personal history of cancer, breast cancer was the most frequent, followed by skin and thyroid cancer. The majority of breast cancer patients had up to the age of 50 years old indicating that younger individuals are the main public of the GC. Eighty-one families met the criteria of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) and five in Li-Fraumeni Syndrome (LFS). About 20% of these patients had their genetic origin clarified by the detection of a pathogenic mutation, indicating that genes not yet described or not searched may also be responsible for the syndromes. From genetic tests carried out in agreed or private laboratories, 16 variants were identified in six genes, with mutations in the *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* genes being the most frequent. Thirty-one variants of uncertain significance (VUS) were identified in 16 different genes, which 24 VUS are not described in the literature, indicating the need for research that clarifies the function of these alleles. About 74 patients made the first visit, received requests for genetic tests and did not perform them, which is probably related to the fact that the exams were not released by health insurance, and the results of the tests can have psychological and emotional implications, causing some people to step back or postpone the procedure. This is an important point to be worked on by the teams involved in the GC process.

Keywords: Genetic counseling. Cancer. Hereditary.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER EM FAMILIAL, HEREDITÁRIO E ESPORÁDICO CONFORME SUA ORIGEM GENÉTICA.....	14
FIGURA 2 – FREQUÊNCIA RELATIVA À DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO.....	23
FIGURA 3 – HISTÓRICO PESSOAL DE CÂNCER.....	24
FIGURA 4 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 1.....	24
FIGURA 5 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 2.....	25
FIGURA 6 – HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 3.....	26
FIGURA 7 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 4.....	27

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESTIMATIVA DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS FREQUENTES POR SEXO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA PARA 2016, EXCETO O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO MELANOMA.....	13
TABELA 2 – PRINCIPAIS SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO, PADRÃO DE HERANÇA, PRINCIPAIS GENES ENVOLVIDOS, PRINCIPAIS LOCAIS DE TUMOR E RESPECTIVAS PENETRÂNCIAS.....	15
TABELA 3 – TIPOS DE CÂNCER APRESENTADOS PELOS PACIENTES COM HISTÓRICOS PESSOAIS DE CÂNCER POSITIVOS.....	27
TABELA 4 – PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SEPARADAS POR IDADE E A FREQUÊNCIA DOS SUBTIPOS MOLECULARES NOS 2 GRUPOS.....	28
TABELA 5 – VARIANTES PATOGÊNICAS IDENTIFICADAS.....	30
TABELA 6 – VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO ENCONTRADAS EM 16 GENES.....	31
TABELA 7 – RISCOS DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER EM HBOC COM MUTAÇÕES NOS GENES <i>BRCA1</i> E <i>BRCA2</i> .....	42



## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA.....	21
QUADRO 2 – CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DEFINIÇÃO DE HBOC.....	21
QUADRO 3 – CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DEFINIÇÃO DE SLF.....	22

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
2.1 CÂNCER.....	12
2.2 INCIDÊNCIAS DO CÂNCER.....	13
2.3 ORIGEM E SÍNDROMES.....	13
2.4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	16
2.5 TESTES GENÉTICOS.....	17
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
3.1 GERAL.....	19
3.2 ESPECÍFICOS.....	19
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizado por conter alterações no material genético que ocasionam descontrole do ciclo celular, crescimento e divisão celular que promovem a formação de tumores capazes de invadir tecidos adjacentes e distantes. É considerado como uma das maiores causas de morte no mundo, sendo que em 2030 estima-se 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes decorrentes do câncer, segundo dados do projeto Globocan (2012).

O câncer pode ter origem esporádica (que corresponde à maioria dos casos), familiar ou hereditária. No caso do câncer hereditário, mutações responsáveis pelo desenvolvimento da doença são transmitidas por meio de células germinativas afetando as novas gerações. Assim, padrões de síndromes podem ser identificados nas famílias. A identificação dos genes envolvidos nas síndromes por meio do aconselhamento genético proporciona uma melhor compreensão sobre a doença auxiliando no diagnóstico de parentes portadores da mutação e esclarecimento sobre riscos, consequências, prevenções e tratamentos.

Considerando o aumento da incidência de câncer e a grande procura de parte da população por recursos diagnósticos atualmente disponíveis, este trabalho teve por objetivo analisar 231 casos de aconselhamento genético atendidos em uma única instituição realizando um levantamento do perfil de indivíduos que procuram o aconselhamento genético, as síndromes mais prevalentes nesta população, assim como a presença de mutações nestes indivíduos e seus familiares.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CÂNCER

O câncer é definido como um conjunto de doenças caracterizado pelo descontrole do ciclo celular, crescimento desordenado e rápido de células com formação de tumores e capacidade de invadir tecidos adjacentes e distantes originando metástases. É promovido por alterações genéticas e epigenéticas em conjunto com os fatores ambientais que afetam os mecanismos que controlam o crescimento e morte celular.

As alterações genéticas podem ser deleções, amplificações, rearranjos ou mutações pontuais em genes denominados de genes supressores de tumor e protooncogenes. Genes supressores de tumor atuam como reguladores, controlam a divisão celular e apoptose e reparam erros no DNA. São considerados recessivos, pois ambos os alelos devem estar alterados para que eles contribuam com o desenvolvimento neoplásico, ou seja, não induzindo células à apoptose, não reparando danos no DNA e não controlando a divisão celular. Exemplos de genes supressores de tumor são *TP53*, *BRCA1* e *BRCA2* (Alexandrov *et al.*, 2013; Strachan e Read, 2013; Serrano, Theodoro e Pinhal, 2014).


Já os protooncogenes são genes que estão relacionados com crescimento, proliferação e diferenciação celular. Alterações nestes genes conferem uma maior execução destas funções, ou seja, uma maior proliferação, diferenciação e crescimento celular. Quando estes genes são modificados eles são denominados de oncogenes pois promovem o desenvolvimento tumoral. São considerados dominantes, visto que basta apenas uma alteração em um dos alelos para que promovam o descontrole celular, como por exemplo nas alterações dos genes *ERBB2/HER2* e *RAS* (Alexandrov *et al.*, 2013; Strachan e Read, 2013; Serrano, Theodoro e Pinhal, 2014).

## 2.2 INCIDÊNCIAS DO CÂNCER

A estimativa mundial realizada pelo projeto Globocan indicou que em 2012 houve 14,1 milhões de novos casos de câncer, 8,2 milhões de mortes decorrentes ao câncer, sendo que 57% dos novos casos e 65% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento. Em 2030 a estimativa global de novos casos de câncer é de 21,4 milhões e de morte por esta doença é de 13,2 milhões. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) o câncer é considerado como um problema de saúde pública.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre os anos 2016 e 2017 haverá 600 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo que 180 mil casos serão decorrentes do câncer de pele do tipo não melanoma, o mais frequente. Excluindo este tipo, nos homens o câncer mais frequente será o de próstata, com 61 mil casos, e nas mulheres será o de mama, com 58 mil casos (Tabela 1).

TABELA 1 - ESTIMATIVA DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS FREQUENTES POR SEXO NA POPULAÇÃO BRASILEIRA PARA 2016, EXCETO O CÂNCER DE PELE DO TIPO NÃO MELANOMA.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
			<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>			
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

FONTE: INCA, 2016.

NOTA: Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

## 2.3 ORIGEM E SÍNDROMES

O câncer pode ser classificado como esporádico, hereditário e familiar dependendo de sua origem genética (Figura 1). O câncer esporádico corresponde à maioria dos casos (70-80%) e eles ocorrem ao acaso, ou seja,

as alterações genéticas são adquiridas ao longo da vida do indivíduo e os fatores ambientais tem uma alta influência. Este tipo de câncer possui um baixo risco de recorrência familiar (Nagy, Sweet, Eng, 2004).

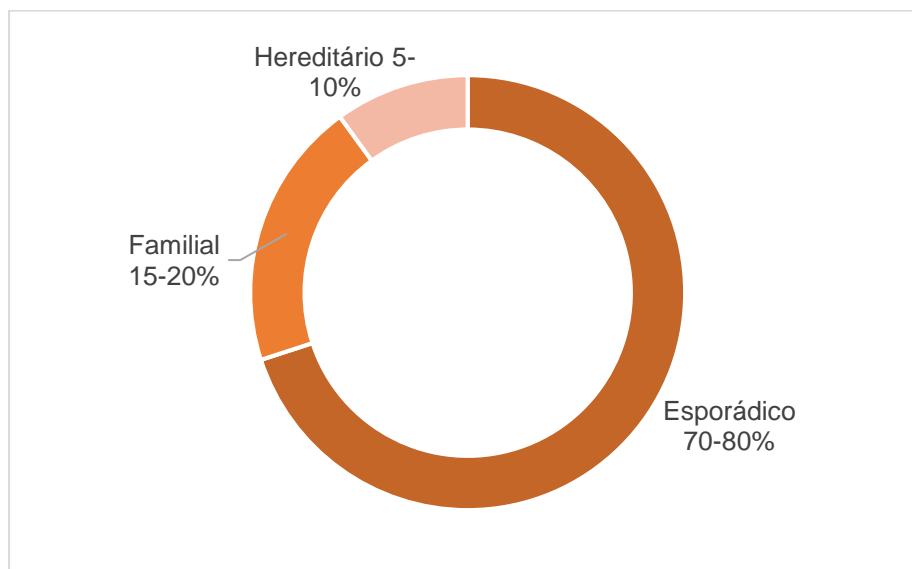


FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER EM FAMILIAL, HEREDITÁRIO E ESPORÁDICO CONFORME SUA ORIGEM GENÉTICA.

Fonte: Adaptado de *Staten Island University Hospital*, 2016.

O câncer familiar é caracterizado pela recorrência familiar de formas comuns do câncer, com aparecimento de tumores múltiplos decorrentes a mutações em genes de baixa penetrância e fatores ambientais, num modelo multifatorial. Corresponde a 15-20% dos casos no qual não há um padrão de herança definido, mas os indivíduos aparentados compartilham uma suscetibilidade em desenvolver certos tipos de câncer devido a algum fator de risco. A idade de surgimento da doença é geralmente igual à observada na população geral (Nagy, Sweet e Eng, 2004; Rahner e Steinke, 2008; Wiener *et al.*, 2009).

Cerca de 5-10% dos casos correspondem ao câncer hereditário, com síndromes genéticas bem definidas e com alta probabilidade de desenvolvimento de tumores em idades precoces. É caracterizado pela transmissão das mutações nas famílias, de geração a geração, pois as mutações provem de células germinativas e estarão presentes em todas as

células do organismo. As mutações são geralmente em genes de alta penetrância o que confere aos indivíduos um alto risco de desenvolver o câncer durante a sua vida. Os genes que são alterados geralmente estão relacionados com o controle do ciclo celular ou com o reparo de danos no DNA (Heinen, Schmutte e Fishel, 2002; Fostira *et al.*, 2007; Rahner e Steinke, 2008; Dantas *et al.*, 2009).

A maioria das síndromes de câncer hereditário possui padrão de herança autossômica dominante em que parentes de primeiro grau possuem 50% de chance de serem portadores da mutação, mas a penetrância é variável (Fostira *et al.*, 2007). Diversos genes são responsáveis por síndromes hereditárias que possuem diferentes características. A Tabela 2 sumariza as síndromes mais comuns e seus respectivos genes.

TABELA 2 - PRINCIPAIS SÍNDROMES DE CÂNCER HEREDITÁRIO, PADRÃO DE HERANÇA, PRINCIPAIS GENES ENVOLVIDOS, PRINCIPAIS LOCAIS DE TUMOR E RESPECTIVAS PENETRÂNCIAS

Síndrome	Herança	Gene(s)	Principais locais de tumor	Penetrância
Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditária (HBOC)	Dominante	<i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	Mama, ovário e próstata	Acima de 85%
Câncer de Cólon Não-Polipomatoso Hereditário (HNPCC)	Dominante	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> e <i>PMS1</i>	Cólon, intestino, estômago	90%
Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)	Dominante	<i>APC</i>	Cólon	~100%
Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)	Dominante	<i>TP53</i>	Músculos, cérebro, mama e glândulas suprarrenais	90-95%
Retinoblastoma	Dominante	<i>RB1</i>	Olhos	90%
Carcinoma Gástrico Familiar	Dominante	<i>CDH1</i>	Estômago	90%
Ataxia-telangiectasia	Recessiva	<i>ATM</i>	Sistema linfático, mama*	100%
Anemia Fanconi	Recessiva	<i>FANC (A-M)</i>	Sistema sanguíneo, medula óssea	100%

Fonte: Nagy, Sweet e Eng, 2004; Fostira *et al.*, 2007; Rahner e Steinke, 2008; Wiener *et al.*, 2009.

\* em heterozigose, aumenta o risco de câncer de mama

As síndromes mais frequentes podem estar relacionadas com genes que são oncogenes (mais raras) ou genes supressores de tumor (mais frequentes), com padrão de herança recessivo ou dominante. Dentre as que possuem padrão de herança dominante podemos citar: Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditária (HBOC) ocasionada principalmente por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, Câncer de Cólon Não-Polipomatoso Hereditário (HNPCC) com mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ou *PMS1*, Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) com alteração no gene *APC*, Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) relacionada ao gene *TP53*, Retinoblastoma (gene *RB1*), Carcinoma Gástrico Familiar (gene *CDH1*). Os exemplos de síndromes de predisposição ao câncer e com padrão de herança recessivo são: Ataxia-telangiectasia caracterizada por mutações no gene *ATM* e Anemia de Fanconi, com mutações em um dos genes *FANC (A-M)* (Nagy, Sweet e Eng, 2004; Fostira *et al.*, 2007; Rahner e Steinke, 2008; Wiener *et al.*, 2009.)

A hipótese de uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer pode se dar pela observação das seguintes características: dois ou mais parentes com o mesmo tipo de câncer do mesmo lado da família, várias gerações afetadas, diagnósticos de câncer em idades precoces (abaixo dos 40 anos), indivíduos com múltiplos tumores primários e ocorrência de condições não malignas e câncer no mesmo indivíduo (Nagy, Sweet e Eng, 2004).

A identificação da síndrome, assim como da mutação causal, possibilita a verificação da presença ou não da mutação em parentes. Este dado é utilizado para calcular o risco de desenvolvimento de câncer naqueles que a herdaram dentro do processo educacional do aconselhamento genético, onde todas as informações são discutidas. A informação também é utilizada para um melhor direcionamento do tratamento e acompanhamento dos pacientes já afetados pelo câncer.

## 2.4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético (AG) tem como questão principal analisar a probabilidade de um evento ocorrer, no qual o evento em questão é alguma



doença com caráter genético, como o câncer ou doenças degenerativas. Através do AG se verifica a probabilidade de ocorrência e recorrência da doença para orientar o paciente e sua família. O diagnóstico é fundamental para esclarecer sobre os riscos, consequências, prevenção e tratamentos.

A definição de AG, proposto pela a *American Society of Human Genetics* em 1975, é “um processo que lida com os riscos de ocorrência de uma doença genética em uma família”. Assim, os profissionais devem esclarecer aos pacientes e parentes sobre a doença, o diagnóstico (se necessário solicitar testes genéticos), os riscos de recorrência e meios de prevenção visto que os parentes, como filhos e irmãos, possuem a possibilidade de desenvolver a doença. O aconselhador deve ter muita cautela ao se comunicar com seus pacientes para que o paciente e a família entendam sobre a condição (Brunoni, 2002; Jucoski, 2016; Madlensky, 2017).

O primeiro trabalho de AG no Brasil foi realizado na Universidade de São Paulo (USP) por Frota-Pessoa em 1958 (Brunoni, 2002; Jucoski, 2016). A partir dos anos 60 e 70 o AG se tornou mais evidente por meio da ligação entre hospitais e as universidades. Porém, na realidade brasileira, poucos pacientes e parentes possuem acesso ao AG, pois nem toda a população possui acesso aos serviços e procedimentos que revelam a doença genética, impedindo-os de entender sobre sua condição, tratamentos, riscos e prevenção (Brunoni, 2002).

## 2.5 TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos são exames clínicos que podem confirmar alguma condição genética e ajudar a determinar a probabilidade de um indivíduo desenvolver esta condição. São utilizadas amostras biológicas como sangue, saliva, fezes, entre outros para a realização dos testes que podem ser moleculares, cromossômicos e bioquímicos (Grousse e Khoury, 2006).

Em relação ao câncer, neste trabalho e de forma geral os testes mais utilizados são sequenciamento de genes específicos, painéis comerciais por sequenciamento de exoma e MLPA (Multiplex Ligation-dependant Probe

Amplification). Nos testes de sequenciamento de genes individuais, os mais analisados são: *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*. Por outro lado, os painéis comerciais analisam vários genes onde a quantidade de genes pode variar de acordo com os laboratórios e com o tipo de painel sugerido pelo geneticista. Os painéis geralmente analisam em torno de 30-110 genes, exceto os painéis específicos como o de análise de síndrome de HBOC (21 genes - *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *ATM*, *BLM*, *PALB2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *BRIP1*, *STK11*, *BARD1*, *PIK3CA*, *XRCC2*, *NBN*, *FANCC*, *SDHB*, *CHEK2*, *RECQL*, *CDH1*, *AKT1*) e o painel judaico que visa identificar mutações em genes que já são conhecidos por apresentarem alterações nestas síndromes específicas.

Muitos desses exames possuem um valor monetário alto o que dificulta o acesso da população a eles. A realização destes exames foi facilitada pela normatização da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de 2013, que introduziu testes genéticos relacionados ao câncer no rol de exames pagos pelos planos de saúde. O exame deve ser solicitado por um geneticista e fazer parte do processo do AG.

### **3. OBJETIVOS**

#### **2.1 GERAL**

- Revisão de casos de aconselhamento genético em uma única instituição tendo o câncer como doença base.

#### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Coleta de dados através dos prontuários de pacientes submetidos ao aconselhamento genético no período entre 2014-2017;
- Análise das características da população envolvida;
- Elaboração de heredogramas;
- Definição da presença ou não de síndrome;
- Elaboração de cálculos de risco;
- Compilação dos resultados de testes genéticos.

#### 4. MATERIAL E MÉTODOS

A população estudada foi de 231 indivíduos (que por praticidade serão doravante denominados “pacientes” ou “probandos”, embora nem todos tenham relatado casos pessoais de câncer) que realizaram consultas de aconselhamento genético (AG) na Oncoclínica, Curitiba – PR, entre 2014 e 2017. Foram acessados os prontuários eletrônicos e físicos, exclusivos do AG, de cada paciente para obter os dados relativos à idade, presença ou ausência de história pessoal e familiar de câncer (mínimo de três gerações), exposição a fatores de risco e realização e resultados de testes genéticos. Estes dados foram plotados numa planilha para avaliar os seguintes parâmetros:

- I. Frequência de sexo;
- II. Idade média e mediana;
- III. Frequência de pacientes que possuíam histórico pessoal e/ou familiar de câncer e os tipos destes cânceres;
- IV. Frequência de pacientes que apresentaram carcinomas mamários com idades iguais ou inferiores a 50 anos e acima de 50 anos;
- V. Frequência dos subtipos tumorais de câncer de mama;
- VI. Frequência de pacientes que realizaram testes genéticos e quais testes foram realizados;
- VII. Resultados dos testes;
- VIII. Presença de Variantes de Significado Incerto (VUS);
- IX. Presença de síndromes de câncer hereditários identificadas pela análise do histórico familiar.

Os heredogramas de cada família foram elaborados utilizando o programa *Free Online Pedigree Tool* (Progeny®) disponível em [www.progenygenetics.com](http://www.progenygenetics.com).

Com base nos heredogramas, foram realizados cálculos de risco do probando ser portador de mutação e do risco de desenvolver câncer a cada cinco anos até ao redor de 85 anos de idade. Utilizou-se o programa *CancerGene*, da *U. T. Southern Medical Center at Dallas* versão 5.1 (2010) que avalia os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e os

respectivos cânceres causados por mutações germinativas nestes genes (mama, ovário, colorretal, pâncreas e melanoma).

Os subtipos tumorais foram definidos com base nos critérios de Eroles *et al.* (2012) e Goldhirsch *et al.* (2011), e estão descritos no quadro 1.

QUADRO 1 – CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SUBTIPOS MOLECULARES DE CÂNCER DE MAMA.

Subtipo	Características
Luminal A	ER e PR positivos e HER2 negativo
Luminal B	ER, PR e HER2 positivo ou negativo (Ki-67 $\geq$ 14%)
HER2	ER e PR negativos e HER2 positivo
TN	ER, PR e HER2 negativos

FONTE: Eroles *et al.*, 2012 e Goldhirsch *et al.*, 2011.

Legenda: ER – receptor hormonal para estrógeno; PR – receptor hormonal para progesterona; HER – receptor para proteína HER2; TN – triplo negativo.

Devido à grande frequência de pacientes com câncer de mama na nossa amostra, as síndromes analisadas foram apenas HBOC e SLF. Os critérios utilizados para HBOC, segundo Nelson *et al.*, 2013, estão descritos no quadro 2 e os critérios utilizados para definição de SLF (Tinat *et al.*, 2009) estão definidos no quadro 3.

QUADRO 2 - CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DEFINIÇÃO DE HBOC.

1) Indivíduo de uma família com uma mutação deletéria em <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>	
2) Indivíduo com histórico pessoal de câncer de mama e $\geq$ 1 de:	a. Diagnóstico $\leq$ 45 anos
	b. Diagnóstico $\geq$ 50 anos com pelo menos um parente próximo com câncer de mama diagnosticado $\leq$ 50 anos e/ou $\geq$ 1 parente próximo com câncer de ovário em qualquer idade.
	c. Mais de um tumor primário na mama no qual o primeiro foi diagnosticado com $\leq$ 50 anos
	d. Diagnosticado com $\leq$ 60 anos com câncer de mama do tipo triplo negativo
	e. Probando masculino
	f. Probando de etnias associadas com altas frequências de mutações (mutações fundadoras, exemplo judeus Asquenaze)
	g. Histórico pessoal de câncer de ovário
	h. Diagnosticado em qualquer idade com $\geq$ 2 parentes de primeiro grau com câncer pancreático em qualquer idade
	i. Parentes de primeiro grau masculinos com câncer de mama

3) Sem histórico pessoal de câncer de mama com  $\geq 1$  parente com câncer de mama ou ovário,  $\geq 2$  parentes próximos com câncer de mama ( $\geq 1$  com câncer de mama com diagnóstico  $\leq 50$  anos) e/ou câncer de ovário.

FONTE: adaptado de Nelson *et al.*, 2013.

#### QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE CHOMPRET UTILIZADOS PARA DEFINIÇÃO DE SLF.

1) Probando diagnosticado com tumor pertencente ao espectro SLF (sarcoma, tumor de cérebro, câncer de mama antes da menopausa, carcinoma adrenocortical, leucemia e carcinoma bronquioloalveolar) antes dos 46 anos **e** pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau afetado com tumores SLF (exceto câncer de mama) antes dos 56 anos **ou** um parente com múltiplos tumores primários em qualquer idade.

2) Probando com múltiplos tumores primários (exceto tumores múltiplos de mama), 2 dos quais pertencem ao espectro SLF sendo que o primeiro tumor ocorreu antes dos 46 anos, independentemente do histórico familiar.

3) Probando com carcinoma adrenocortical ou carcinoma do plexo coroideo, independentemente do histórico familiar.

FONTE: Tinat *et al.*, 2009

Todas as mutações encontradas foram reanalisadas por meio do ClinVar, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> e acessadas em outubro de 2017, para verificar as respectivas classificações (se patogênica, provavelmente patogênica, neutra, provavelmente não patogênica e não patogênica).

#### 4.1 Análise estatística

Foram realizados testes de Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para identificar se as diferenças entre os grupos separados por presença e ausência de histórico pessoal de câncer, frequência de cada tipo de câncer e subtipos tumorais do câncer de mama eram estatisticamente significantes ou se ocorreram ao acaso.

## 5. RESULTADOS

Ao todo, foram revisados 231 prontuários, sendo que 222 pacientes eram do sexo feminino e nove do sexo masculino (as frequências correspondentes estão apresentadas na Figura 2), com idade média de 46,15 ( $\pm 8,01$ ) e mediana de 46 anos.

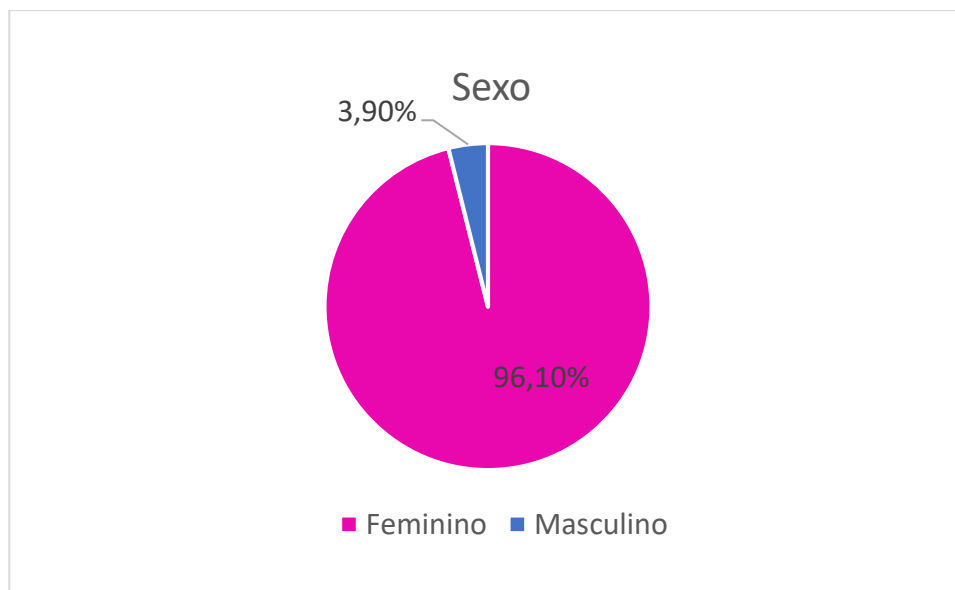


FIGURA 2 – FREQUÊNCIA RELATIVA À DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES DO SEXO FEMININO E MASCULINO.

Fonte: a Autora, 2017.

Cento e quarenta e dois (142) pacientes apresentaram histórico pessoal de câncer enquanto 89 não apresentaram. A diferença é estatisticamente significativa se o esperado para os dois casos fosse ao acaso ( $\chi^2_1=12,16$ ;  $P<0,001$ ). As frequências correspondentes estão apresentadas na Figura 3.

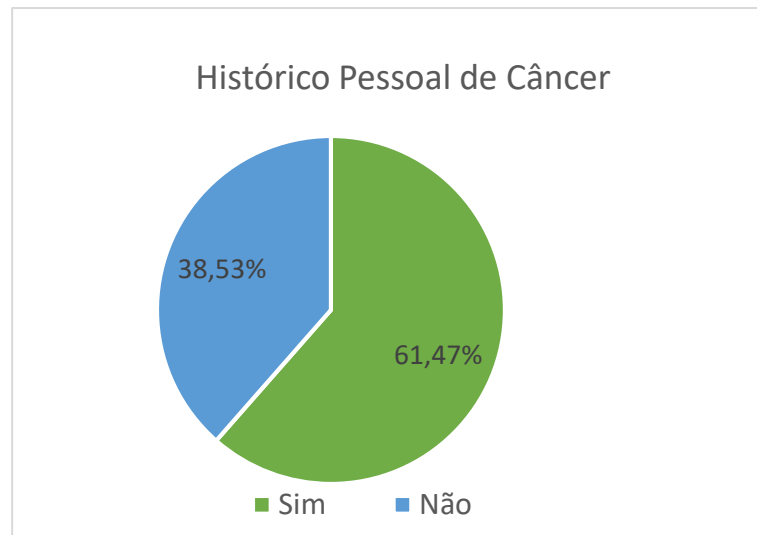


FIGURA 3 - HISTÓRICO PESSOAL DE CÂNCER.

Fonte: a Autora, 2017.

O heredograma abaixo (Figura 4) exemplifica uma família com cânceres esporádicos, na qual não há evidência de síndrome de predisposição ao câncer.

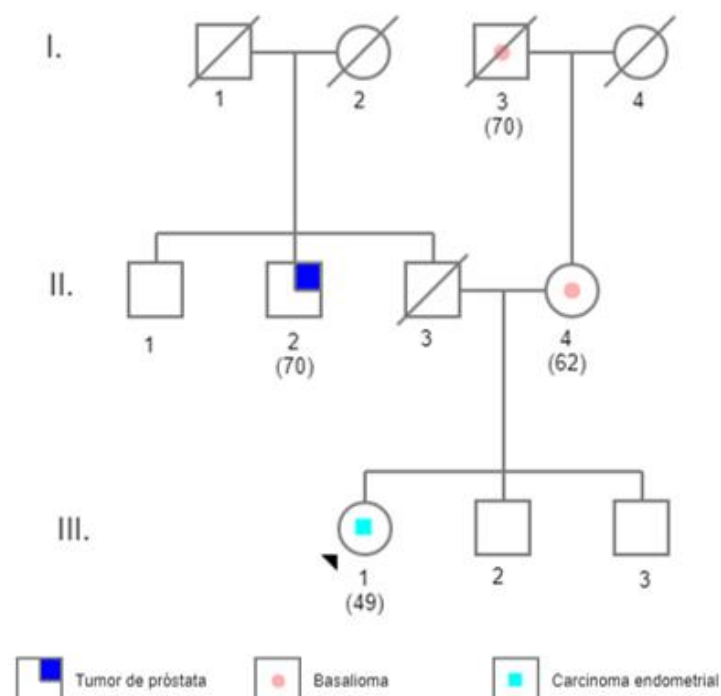


FIGURA 4 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 1. Família com cânceres esporádicos. O probando é indicado com a flecha e os indivíduos afetados de acordo com a legenda.

Fonte: A autora, 2017 (<http://www.progenygenetics.com/>).



Utilizando os critérios para a definição de HBOC, 81 famílias (35,06%) preencheram os critérios para esta síndrome. A figura 5 demonstra uma suposta família com HBOC onde a paciente possui câncer de mama e a figura 6 demonstra outra família também com suspeita de HBOC, porém o probando não possui câncer de mama.

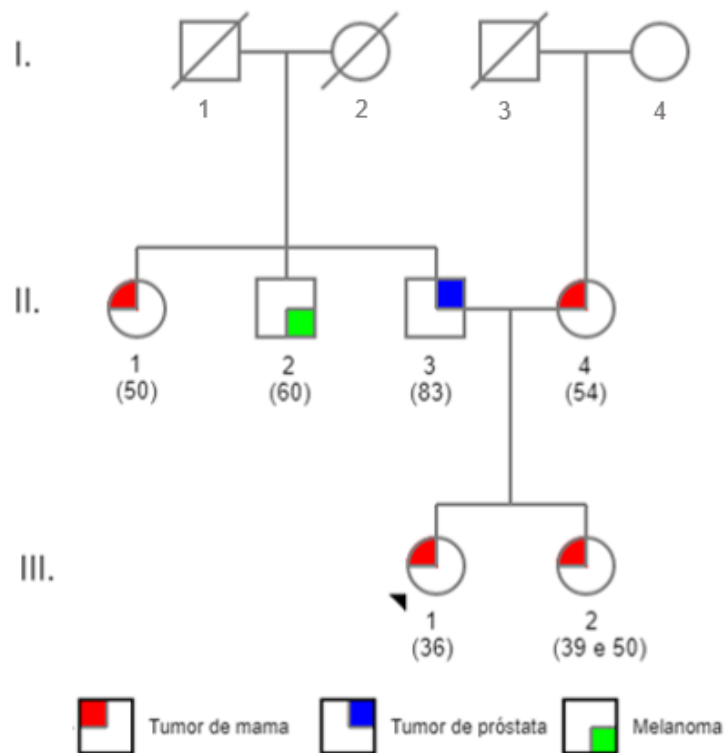


FIGURA 5 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 2. Suspeita de HBOC com probando portador de câncer de mama. O probando é indicado com a flecha e os indivíduos afetados de acordo com a legenda.

Fonte: A autora, 2017 (<http://www.progenygenetics.com/>).

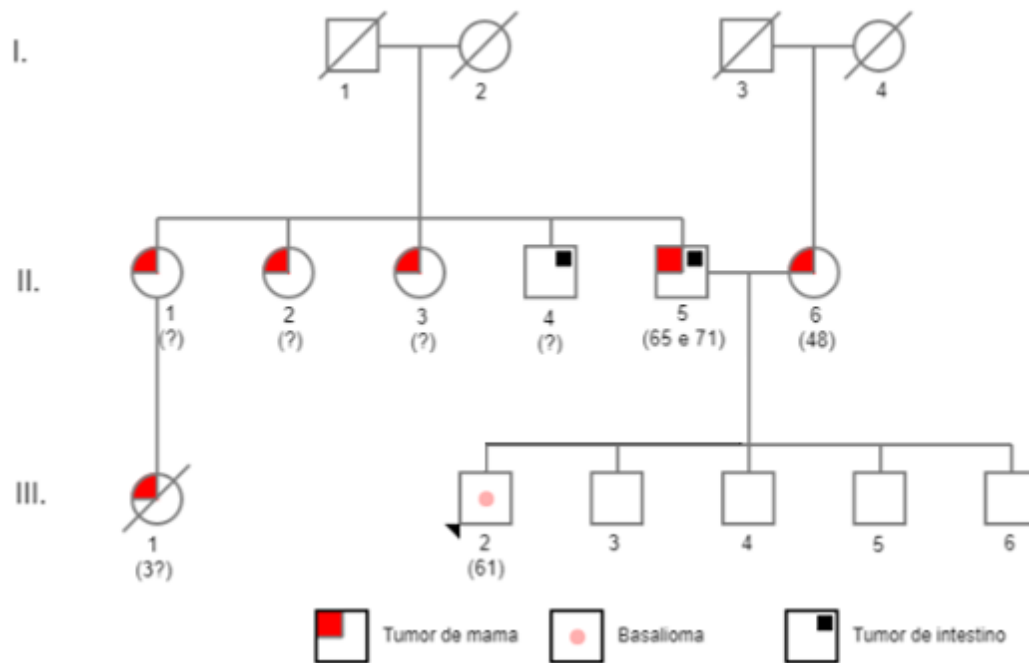


FIGURA 6 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 3. Suspeita de HBOC com probando não portador de câncer de mama O probando é indicado com a flecha e os indivíduos afetados de acordo com a legenda.

Fonte: A autora, 2017 (<http://www.progenygenetics.com/>).

Já em relação à SLF, cinco famílias (2,16%) se enquadraram nos critérios sendo que em uma delas o probando era R337H positivo. A figura 7 demonstra uma suposta família com SLF.

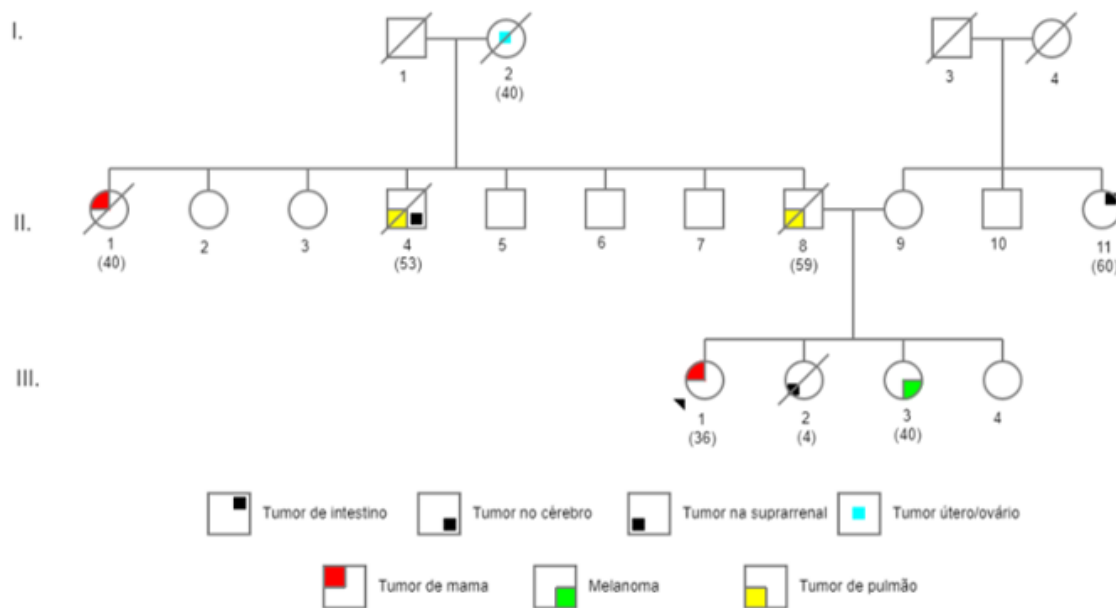


FIGURA 7 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA 4. Suspeita de SLF. O probando é indicado com a flecha e os indivíduos afetados de acordo com a legenda.

Fonte: A autora, 2017 (<http://www.progenygenetics.com/>).

Dos 142 pacientes com histórico pessoal de câncer, o tipo mais frequente foi o câncer de mama (74,69%), seguido por câncer de pele (7,36%) e tireoide (3,68%). A tabela 3 discrimina todos os tipos de câncer observados nestes pacientes e suas frequências, na qual o total ultrapassou de 142 devido ao diagnóstico de mais de um tipo de câncer em alguns pacientes.

TABELA 3 - TIPOS DE CÂNCER APRESENTADOS PELOS PACIENTES COM HISTÓRICO PESSOAL DE CÂNCER.

Tipo de câncer		Nº	Frequência %
Mama		121	74,691
Pele	Melanoma	5	3,086
	Basocelular	5	3,086
	Pele não especificado	2	1,234
	<i>Total</i>	<i>12</i>	<i>7,407</i>
Tireoide		6	3,703
Sarcoma	Lipossarcoma	1	0,617
	Dermatofibrossarcoma	1	0,617
	Sarcoma ósseo	1	0,617
	Condrossarcoma	1	0,617
	Sarcoma não especificado	1	0,617
<i>Total</i>		<i>5</i>	<i>3,086</i>
Intestino		4	2,469

Estômago	3	1,851
Ovário	3	1,840
Endométrio	1	0,617
Colo do útero	1	0,617
Pâncreas	1	0,617
Baço	1	0,617
Hipófise	1	0,617
Trompa	1	0,617
Bexiga	1	0,617
Linfoma não Hodgkin	1	0,617
Total	162	

Fonte: a Autora, 2017.

Ao todo, 121 pacientes apresentaram câncer de mama, sendo que 96 pacientes tinham idades inferiores ou igual a 50 anos (79,34%, com idade média de  $44,95 \pm 6,82$ ) e 25 tinham idades superiores a 50 anos (20,66%, com idade média  $60,84 \pm 6,50$ ). Admitindo-se que o câncer de mama (121) e o total de todos os outros tipos de câncer (41) ocorressem ao acaso observa-se que a diferença é estatisticamente significativa ( $\chi^2_2=38,2$ ;  $P<0,001$ ).

Destas pacientes com carcinomas mamários, 72 possuíam as informações de marcadores imunoistoquímicos que permitiram a separação dos carcinomas nos subtipos moleculares luminal A, luminal B, HER2 e triplo negativo (TN), seguindo classificação de Eroles *et al.* (2012) e Goldhirsch *et al.* (2011), os quais estão dispostos na tabela 4 com suas respectivas frequências. Os diferentes subtipos moleculares ocorreram igualmente nas mulheres com idades acima e abaixo/igual a 50 anos ( $\chi^2_3=1,32$ ;  $P>0,70$ ).

TABELA 4 - PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SEPARADAS POR IDADE E A FREQUÊNCIA DOS SUBTIPOS MOLECULARES NOS 2 GRUPOS.

	Nº	Luminal A	Luminal B	HER2	TN
Pacientes com mama idade inferior a 50 ou igual	59 (81,94%)	34 (57,62%)	9 (15,25%)	5 (8,47%)	11 (18,64%)
Acima de 50 com mama	13 (18,06%)	8 (61,53%)	2 (15,38%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)
Total	72	42 (58,33%)	11 (15,27%)	7 (9,77%)	12 (16,67%)

Fonte: a Autora, 2017.

Cento e cinquenta e sete (157) pacientes foram submetidos a testes genéticos (sendo que alguns foram submetidos a mais de um teste). Destes, 74 não retornaram, apenas levaram a requisição para a realização do exame. Análises do gene *BRCA1* foram realizadas em 81 indivíduos, com dez indivíduos positivos de oito famílias, 35 negativos e 36 sem retorno. Para o gene *BRCA2*, 45 pacientes foram analisados das quais seis foram positivos de cinco famílias, 26 negativos e 13 não retornaram.

Para 11 pacientes, foi solicitada a análise individual do gene *TP53*. Um não retornou e outro bastante recente está em análise. Dos nove restantes, uma paciente com *TP53* negativo, posteriormente foi positiva para *BRCA1*, quatro pacientes foram positivos para a mutação *TP53* R337H e quatro foram negativos.

Foram identificadas, em análises por painel, três mutações em genes de penetrância moderada, mutações nos genes *PALB2*, *CHEK2* e *ATM*.

Outros genes foram analisados separadamente, fora dos painéis, para diagnóstico de síndromes específicas, tais como Síndrome de Cowden (*PTEN*), Complexo de Carney (*PRKAR1A*), Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (*MEN1*) com resultados negativos e Síndrome de Câncer Gástrico Hereditário (*CDH1*) e Melanoma Hereditário (*CDKN2A*) apenas solicitados (sem retorno).

Os pacientes que obtiveram resultados positivos dos testes mencionados anteriormente são de alterações genômicas descritas como patogênicas. A tabela 5 sumariza alguns dos resultados positivos e as respectivas variantes encontradas, ressaltando-se que não havia esta informação em todos os laudos, apenas a positividade ou negatividade para mutações. Além das mutações já reconhecidas como patogênicas, os painéis permitem identificar variantes de significado incerto (VUS), ou seja, alterações que ainda não se conhece se são patogênicas. Foram identificadas 31 VUS em 21 pacientes, 7 no *BRCA1*, 6 em *BRCA2*, 4 no *ATM*, 2 no *PMS2* e apenas uma nos genes *MET*, *BRIP1*, *APC*, *BARD1*, *CHK2*, *PTEN*, *CDKN2A*, *WT1*, *MSH2*, *MLH1*, *NBN* e *AXIN2* (Tabela 6).

Alguns pacientes já realizaram o AG com resultados de exames positivos realizados anteriormente e também foram incluídos na tabela 5.

TABELA 5 - VARIANTES PATOGÊNICAS IDENTIFICADAS.

Gene	Cromossomo	Éxon	Genótipo	Alteração em Proteína	Número		
<i>BRCA1</i>	17	20	p.5382insC / c.5266dupC	p.Gln1756Profs	4		
		-	2147delTG	-	2		
		-	c.5444G>A	p.Trp1815Ter	1		
		-	c.4484G>T	p.Arg1495Met	2		
		-	c.2744_2745delCT / 2862delTC	p.Ser915Terfs	2		
		-	c5329_5330insC	-	1		
		-	c.1868T>C	p.Leu623Pro	1		
		-	41.199.683 / c.5444G>A	Trp1815Ter	1		
		<i>BRCA2</i>	13	-	c.1795delT	-	1
				-	c.1593dup	-	2
-	IVS5+1G>A / c.475+1G>A			-	1		
-	32945237 / c.8632G>A			Glu2878Lys	1		
20	Deleção do éxon 20			-	1		
<i>TP53</i>	17	10	c.1010G>A / R337H	p.Arg337His	4		
<i>ATM</i>	11	-	c.9022C>T	p.Arg3008Cys	1		
<i>CHEK2</i>	22	14	29095824	ENST00000404276	1		
<i>PALB2</i>	16	14	23649390	CCDS32406.1	1		

FONTE: A Autora, 2017.

TABELA 6 – VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO ENCONTRADAS EM 16 GENES.

Gene	Cromossomo	Éxon	Genótipo	Alteração em Proteína
<i>BRCA1</i>	17	11	S1040N	-
		-	41201196 A>G	Met1783Thr
		-	41245680 A > G	Leu623Pro
		2	IVS1-115T>C	-
		6	113911delCTTTTCTTTTTTTT	-
		8	IVS8+56 C>T	-
<i>BRCA2</i>	13	11	S694S	-
		19	8581 C>A	P2785T
		-	32.907.119 A>C	Lys502Gln
		-	32915024 C>A	His2178Asn
		-	V3244I	-
		16	IVS16-14 T>C	-
<i>ATM</i>	11	21	IVS21-66T>C	-
		-	108126951 T > G	Ser712Ala
		58	c.8560C>T	Arg2854Cys
		-	108159724 A>G	Asn1377Ser
<i>PMS2</i>	7	-	108158403 C> G	Ser1357Cys
		-	6027225 G>C	Asp391His
		-	6038872 t>C	Tyr191Cys
<i>BRIP1</i>	17	-	59763200 T> C	Lys968Glu
<i>APC</i>	5	-	112173651 G> A	Ser787Asn
<i>BARD1</i>	2	-	215674217 C> A	Met26Arg
<i>PTEN</i>	10	-	89.720.731 T>G	Ser294Arg
<i>CDKN2A</i>	9	-	21971064 G>A	Sinônima
<i>WT1</i>	11	-	32456877 AGC>ATA	Ala5Tyr
<i>MSH2</i>	2	-	47702251 C>G	Pro616Arg

<i>MLH1</i>	3	-	37.059.129 G> A	Intrônica
<i>AXIN2</i>	17	-	c.96G>T	Glu32Asp
<i>NBN</i>	8	-	90993640 C> T	Asp95Asn
<i>MET</i>	7	26	116411923 C>T.	Arg970Cys
<i>CHEK2</i>	22	-	29090058 A>T	Phe475Ile

---

FONTE:A Autora, 2017



## 6. DISCUSSÃO

O AG em câncer está sendo realizado com frequência crescente, visto que a população em geral tem tido maior esclarecimento e estímulo por parte dos meios de comunicação. Desta forma, os pacientes e familiares demonstram maior interesse em esclarecer sobre as doenças, riscos, consequências, métodos de prevenção e tratamentos.

Neste trabalho foram revisados 231 casos de AG realizados em uma única instituição na qual a maioria dos pacientes (96,10%) eram mulheres. Isto se deve ao fato de que a Oncoclínica (Curitiba – PR) é uma clínica oncológica com predominância de médicos mastologistas, logo há uma maior frequência de pacientes do sexo feminino, visto que o câncer de mama acomete mais mulheres do que homens. Além disso, há o fato de que as mulheres ainda são mais estimuladas a cuidar da saúde do que os homens, em especial quando se relaciona à prevenção ao câncer de mama, com campanhas constantes e maior esclarecimento da população. Um estudo divulgado pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2013) demonstrou que 78% das mulheres entrevistadas haviam consultado um médico pelo menos uma vez nos últimos 12 meses, enquanto 63,9% dos homens se consultaram no último ano. Em relação ao aconselhamento genético especificamente, acreditamos que as mulheres também são mais receptivas devido à grande preocupação com a herança, de haver transmitido alguma mutação que coloque seus filhos em risco.

A idade média dos 231 indivíduos analisados foi de 46,15 ( $\pm$  8,01) e a mediana 46. Isto demonstra que pessoas mais jovens estão procurando o AG, provavelmente pelo maior conhecimento sobre o que é o AG, tendo em vista que irão esclarecer seus históricos pessoais e familiares de câncer além da grande preocupação com a prole, como citado acima.

Quanto ao histórico pessoal de câncer, 89 (38,53%) pacientes não apresentaram nenhum histórico pessoal, um dado bastante interessante, que demonstra que o AG em câncer tem se popularizado no Brasil, despertando o interesse sobre o diagnóstico, riscos, prevenções, doença e tratamentos. Muito desta popularização se deve à mídia, em especial a casos específicos bastante divulgados, como o da atriz Angelina Jolie, que assumiu publicamente ser

portadora de mutação em *BRCA1* e ter realizado cirurgias redutoras de risco. Este fato marcou definitivamente a visão das pessoas sobre o AG em câncer, o que ficou conhecido como “Efeito Angelina” (Borzekowski et al., 2014; Evers et al., 2017). Este “efeito” se manifesta tanto no aumento da procura pelo AG entre mulheres e também entre os homens, como no aumento do número de solicitações de testes genéticos e conseqüentemente de diagnósticos de portadores. Infelizmente, no nosso país o AG ainda se limita a pessoas com maior poder aquisitivo e/ou que possuem planos de saúde.

Por outro lado, 142 (61,47%) dos pacientes apresentaram histórico pessoal de câncer de 21 diferentes tipos (tabela 3). O mais frequente neste grupo amostral foi o câncer de mama representando 74,69% dos casos sendo que a sua frequência na população brasileira é de 28,1% (INCA, 2016). Este grande desvio se deve novamente ao fato de que os indivíduos deste estudo se consultaram em uma clínica que possui predominantemente médicos mastologistas que são os principais profissionais a encaminharem pacientes para o AG.

O segundo câncer mais frequente foi o de pele com 12 casos (7,4%), sendo cinco casos de melanoma e carcinomas basocelulares (CBC) e dois não especificados. O melanoma é o tipo de câncer de pele mais agressivo com um alto índice de metástase representando de 3-5% dos casos de câncer de pele (Moraes et al., 2016). Tem origem nos melanócitos, as células que produzem melanina. O carcinoma basocelular se origina nas células basais da pele, é menos agressivo que o melanoma sendo que raramente provoca metástases. O CBC é o câncer de pele mais incidente em ambos os sexos no Brasil (INCA, 2016). Boa parte dos casos de câncer de pele é esporádica, em que pessoas com pele e olhos mais claros são mais afetadas (Lear et al., 1997; INCA, 2016) características presentes também neste estudo. Exposições prolongadas a radiações ionizantes, em especial à luz ultravioleta (UV) são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pele. Outros fatores são dietas altamente calóricas e deficiência de vitaminas A, E e C, que estão relacionados com o estilo de vida mais industrializado, e inflamações cutâneas crônicas (Skin Cancer Fundation, 2017; Silva e Dias, 2017). Fatores genéticos e hereditários, como mutações nos genes *BRAF*, *CDKN2A* e *TP53* também são importantes em uma menor frequência.

O próximo câncer mais frequente na população analisada foi o de tireoide (3,7%). Na população brasileira, este tumor representa 2,8% dos casos de câncer. Esta maior frequência no estudo pode estar relacionada ao fato de que tumores na tireoide afetam duas vezes mais mulheres do que homens (Ward e Assumpção, 2004; INCA, 2016) e que dos seis casos de tumor na tireoide neste estudo, quatro estavam associados com mama. Houve também muitas pacientes com câncer de mama que apresentaram nódulos benignos na tireoide.

A associação entre o câncer de mama e tireoide ainda não está clara. Alguns autores não relatam nenhuma associação entre os dois tipos de tumores (Simon *et al.*, 2002; Kuijpers, 2005; Angelousi *et al.*, 2012) mas, por outro lado, outros autores apresentam associações descrevendo diversas hipóteses. Dentre elas, acredita-se que os efeitos dos tratamentos para câncer, principalmente os tratamentos hormonais, podem predispor os pacientes a novos tumores especialmente na tireoide (Lal *et al.*, 2012). Outros autores descrevem que pacientes com hipertireoidismo possuem um maior risco de desenvolverem câncer de mama e de tireoide, pois há altos níveis de T3 e T4 no sangue (Smith, 2016). Também, pacientes com doenças autoimunes na tireoide (como a doença de Hashimoto) possuem maiores chances de desenvolvimento desses dois cânceres, pois acredita-se que os anticorpos para tireoide peroxidase (enzima presente na tireoide que oxida os íons de iodeto para átomos de iodo para produção de T3 e T4) nestes pacientes imunossuprimidos estão envolvidos com o processo carcinogênico, visto que já foram observadas altas concentrações destes anticorpos em pacientes com carcinomas mamários (Smith *et al.*, 1998; Fiore *et al.*, 2007). Por último, há também as condições genéticas que podem condizer com o desenvolvimento destes dois tipos de tumores assim como os fatores ambientais (Fossen *et al.*, 2013). Para estes autores que descrevem esta associação, há um consenso de que há uma maior chance de desenvolver cânceres de mama ou tireoide como segundo tumor após os indivíduos apresentarem neoplasias malignas de mama ou tireoide como primeiro tumor. Segundo Joseph *et al.* (2015), o risco de tumores malignos na tireoide após o câncer de mama é maior do que o inverso.

Como a maioria dos pacientes apresentou câncer de mama (121 de 231), o qual é considerado o segundo tipo de câncer mais comum no mundo, um fator de prognóstico foi analisado neste estudo, a idade do diagnóstico. A influência da idade no prognóstico de sobrevida dos pacientes é um pouco controversa, porém há uma tendência de relatos que descrevem que pacientes com idades entre 40 a 50 anos possuem os melhores prognósticos. Isto pode estar relacionado com o fato de que indivíduos nesta faixa etária geralmente realizam mais exames preventivos (mamografia) e têm diagnósticos mais precoces, influenciando positivamente o prognóstico. Por outro lado, os piores prognósticos são de pacientes diagnosticados antes dos 35 anos e depois dos 70 anos visto que geralmente são tumores mais agressivos (Abreu e Koifman, 2002; Thuler, 2003; Silva e Riul, 2011).

Dos 121 pacientes com carcinomas mamários, 96 apresentaram idade inferior ou igual a 50 anos (79,34%), enquanto 25 apresentaram idade acima de 50 anos (20,66%). É provável que a baixa idade seja um fator importante de referimento ao AG pelos médicos atendentes, desde que é reconhecida a associação da presença de câncer antes dos 40-45 anos e hereditariedade, além da motivação destas pacientes mais jovens em procurarem o AG para esclarecer seus históricos pessoais e familiares, incluindo a preocupação com os riscos de suas proles virem a desenvolver algum tipo de câncer.

A análise dos subtipos moleculares foi realizada, visto que o câncer de mama é uma doença heterogênea, onde os subtipos são utilizados para o auxílio do prognóstico e direcionamento de tratamento, por exemplo, o Tamoxifeno para pacientes com ER e PR positivos determinados pela imunistoquímica (SLAMON *et al.*, 2001). O subtipo mais frequente na população analisada foi luminal A (58,33%), seguido por TN (16,67%), luminal B (15,27%) e HER2 (9,77%) sendo que eles ocorreram de forma igual nos grupos de pacientes com idades superiores a 50 e iguais ou inferiores a 50 ( $\chi^2_3=1,32$ ;  $P>0.70$ ).

O subtipo luminal A é o mais frequente na população mundial correspondendo a 30-40% dos casos, apresentando receptores hormonais positivos, HER2 não amplificado (negativo) e baixas taxas de proliferação (Ki-67  $\leq 14\%$ ). O prognóstico é bom, sendo bem sensíveis a hormonioterapia. O

luminal B, ER positivo com Ki-67 alto (>14%), corresponde a 20-30% dos casos sendo sensível a hormonioterapia e, quando HER2 positivos, ao Trastuzumab (um anticorpo monoclonal anti-HER2). Tumores ER negativos, PR negativos e HER2 positivos são classificados como HER2 (15-20% dos casos), e possuem prognósticos ruins podendo se utilizar Trastuzumab e quimioterapia. E, por último, há o subtipo classificado como triplo negativos, pois não possuem nem receptores hormonais nem à amplificação da proteína HER2. O prognóstico desse subtipo é o mais desfavorável, e a quimioterapia é a melhor escolha de tratamento (Cirqueira *et al.*, 2011; Eroles *et al.*, 2012; Serra *et al.*, 2014; Barros *et al.*, 2015). Existe uma grande sobreposição entre o subtipo TN e pacientes com mutações no gene *BRCA1*, daí a importância da identificação deste subtipo já na primeira consulta de AG.

Esta divergência entre a frequência da população mundial e do estudo pode se dever à carência de informações sobre os subtipos moleculares, pois de 121 pacientes com câncer de mama, apenas de 72 foi possível estabelecer o subtipo molecular. Entretanto, é interessante notar que no grupo TN houve 11 pacientes com 50 anos ou menos (representando 18,64% das pacientes jovens) e apenas uma acima de 50 anos (representando 7,69% das pacientes nesta faixa etária). Já é claro que pacientes com descendência africana possuem maior risco de desenvolver tumores do tipo TN em idades mais precoces do que as brancas, e que tumores do tipo triplo negativos são mais comuns em pacientes abaixo dos 40 anos, sendo que estas possuem piores prognósticos do que mulheres mais idosas com tumores TN (Amirika *et al.*, 2011; Perou, 2011; Apro e Wildires, 2012). Na nossa amostra, todas as pacientes TN eram brancas e de oito que fizeram teste genético, duas eram positivas para a presença de mutação no gene *BRCA1*, uma era positiva para *PALB2* e cinco eram negativas ao menos para os genes *BRCAs*. Estes dados corroboram outros estudos que demonstram associação de tumores TN com mutações germinativas principalmente em *BRCA1* e em mulheres jovens (Wahba e El-Haddad, 2015).

O grupo luminal A apresentou representatividade semelhante nos grupos de pacientes mais novas e mais velhas, 57,62% e 61,53% respectivamente,

assim como o luminal B, 15,25% em pacientes com câncer de mama e idades inferiores ou iguais a 50 e 15,38% em pacientes acima de 50 anos.

Em relação aos testes genéticos, 157 pacientes realizaram sendo que 74 levaram as solicitações dos exames, mas não retornaram, um número bastante expressivo. Muitos pacientes que não retornaram tiveram a realização dos exames negada pelo plano de saúde e não se dispuseram a pagar pelo mesmo. Além disto, deve-se considerar os impactos emocionais e psicológicos que um possível resultado positivo pode trazer. Este dado deixa claro que é necessário o desenvolvimento de ações conjuntas, entre o grupo de médicos assistentes e aconselhadore para que os pacientes não abandonem a investigação.

Mutações nos genes supressores de tumor *BRCA1* e *BRCA2* correspondem aproximadamente a 25% dos cânceres hereditários (Yiannakopoulou, 2014) e, de fato, foram as mais frequentes na nossa amostra.

Dezessete variantes patogênicas foram encontradas em seis genes diferentes, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *PALB2* e *CHEK2*. As variantes 2147delTG e c5329\_5330insC no *BRCA1*, c1795delT no *BRCA2*, 29095824 no *CHEK2* e 23649390 no *PALB2* não foram encontradas no banco de dados ClinVar, sendo assim possíveis descrições novas de mutações que são pouco frequentes.

Das variantes conhecidas, as mais frequentes foram 5382insC/c.5266dupC no gene *BRCA1* e R337H no *TP53*, ambas com quatro ocorrências. A mutação p.5382insC é uma das mais identificadas em *BRCA1* e ela é frequentemente encontrada em judeus Ashkenazi revelando um efeito fundador que está relacionada com HBOC (Gomes *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2008). Estudos de marcadores genéticos (microssatélites e SNPs) revelaram que a mutação tem origem europeia sendo, portanto, mais encontrada nestas populações (Neuhausen *et al.*, 1996). Segundo Gomes *et al.* (2006) a grande incidência desta mutação no Brasil pode estar relacionada com imigrações de portugueses e espanhóis no século XVI, contudo esta variante é pouco descrita em Portugal e Espanha. Já para Costa *et al.* (2008), a ocorrência de 5382insC apenas no Brasil, e não em outros países da América do Sul, contribui com a

hipótese de que a variante possui uma mesma origem da Europa Central e/ou Oriental, como de imigrantes alemães, que vieram para o Brasil entre os séculos XVIII e XIX. Em relação aos indivíduos desta amostra que foram positivos, a maioria era de ancestralidade europeia, com exceção de uma paciente de origem asiática (japonesa).

Outras mutações no gene *BRCA1* foram c.5444A>G, c.4484G>T, c.2744\_2745delCT, c.1868T>C e c.5444G>A todos descritas como relacionadas com HBOC pelo banco de dados ClinVar. Assim, todas as mutações encontradas no gene *BRCA1* estão relacionadas com HBOC.

As mutações c.475+1G>A e c.1593dup não são as mais frequentes em *BRCA2*, mas já foram citadas e relacionadas também com HBOC (Machackova *et al.*, 2008; Caste'ra *et al.*, 2014 e Colombo *et al.*, 2015). A outra mutação no gene *BRCA2* encontrada no ClinVar foi a c.8632G>A que possui diferentes interpretações sobre sua patogenicidade, desde que alguns laboratórios reportaram que ela é provavelmente patogênica enquanto outros a consideram "neutra". O laboratório onde a paciente realizou o exame e recebeu o resultado considera a variante como possivelmente patogênica. Também foi observada uma deleção do éxon 20 do gene *BRCA2* que gera interrupção na formação da proteína. Esta deleção foi descrita em um paciente do sexo masculino sem histórico pessoal de câncer de mama, mas com forte história familiar (pai e três tias maternas com câncer de mama). Esta deleção foi descrita anteriormente por Hansen *et al.* (2009) também em um paciente do sexo masculino com histórico familiar de câncer de mama.

A única mutação evidenciada neste estudo no gene *TP53* foi a c.1010G>A, conhecida por R337H, presente em quatro pacientes. Esta mutação é encontrada em 0.3% da população do sul do Brasil, e é 15% mais frequente que outras mutações neste gene (Malkin, 2011). Inicialmente ela foi descrita como associada a apenas carcinomas adrenocorticais, posteriormente se observou sua relação também com carcinomas mamários em mulheres jovens, sarcoma, tumores de cérebro, leucemia, carcinoma de plexo coroideo e carcinoma bronquioloalveolar (Paskulin *et al.*, 2015). Sua origem indica que provém de populações caucasoides, porém os primeiros relatos indicaram que ela surgiu independentemente em crianças com carcinomas adrenocorticais

esporádicos (Garritano *et al.*, 2010). Em sua grande maioria, mutações no gene *TP53* são responsáveis pela SLF e LFL (li-fraumeni like), contudo, no caso específico da mutação R337H, muitas famílias positivas não preenchem os critérios estabelecidos para este diagnóstico (Curry, Ferraz e Junior, 2014; Andrade *et al.*, 2016; Fortes *et al.*, 2017).

No gene *ATM* foi encontrada a variante, c.9022C>T, que está relacionada com HBOC (em heterozigose) e também ataxia-telangiectasia (em homozigose). Indivíduos com ataxia-telangiectasia (uma rara síndrome autossômica recessiva) possuem 100 vezes mais risco de neoplasias malignas quando comparados com a população normal (Ahmed e Rahman, 2006 e Choi, Kipps e Kurzrock, 2016). Para o câncer de mama, segundo Ahmed e Rahman (2006), mutações neste gene conferem riscos moderados a este carcinoma (cerca de três vezes) do que quando comparados com *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53*, outros supressores de tumor relacionados ao reparo de DNA assim como o *ATM*.

Os outros dois genes com mutações foram *PALB2* e *CHEK2*, porém com variantes não descritas no ClinVar. Mutações germinativas no *CHEK2* geralmente conferem proteínas truncadas que perdem sua função de transdutor de sinal de repostas celulares ao dano do DNA. Ele está relacionado com cânceres hereditários e também esporádicos, sendo muito associado à predisposição a carcinomas mamários e prostáticos (Cybulski *et al.*, 2004 e Nevanlinna e Bartek, 2006). O *PALB2* tem como função manter a integridade do DNA e atua em conjunto com *BRCA1* e principalmente *BRCA2*. Variações neste gene estão relacionadas ao desenvolvimento de tumores na mama e recentemente foi observado que também estão relacionados com tumores no pâncreas (Jones *et al.*, 2010). Segundo *PALB2 Interest Group* (2017) indivíduos com mutações neste gene possuem de 30-60% mais chance de desenvolver câncer de mama do que pessoas sem mutações.

Foram identificadas 31 VUS em 16 genes diferentes. Entre estas variantes, 24 não possuem relatos na literatura. Outras variantes já foram descritas na literatura, onde ainda permanecem com sua patogenicidade desconhecida. A variante S1040N do gene *BRCA1* foi sugerida como não patogênica por Osorio *et al.*, 2002. A variante IVS1-115T>C é intrônica e foi



descrita como um polimorfismo na população chinesa, mas ainda com significado incerto (Song *et al.*, 2006). A variante V3244I no gene *BRCA2* é um polimorfismo muito encontrado em populações com descendência africana, porém sua patogenicidade ainda é incerta (Williams *et al.*, 2006). A variante intrônica IVS16-14 T>C foi descrita como não patogênica em um estudo sobre mutações no gene *BRCA2* em carcinomas mamários masculinos (Ding *et al.*, 2011) sendo considerada como um polimorfismo para Pilato *et al.*, 2011. Outra variante do *BRCA2* a IVS21-66T>C também é descrita como um polimorfismo intrônico (Konstantopoulou *et al.*, 2008; Seymour *et al.*, 2008) sendo que no estudo de Seymour *et al.* (2008) esteve mais presente em mulheres com câncer de mama do que nas sem câncer, porém os autores não encontraram evidências de patogenicidade. A variante 116411923 C>T possui conflitos de interpretação de sua patogenicidade visto que laboratórios diferentes que realizam exames genéticos a definem como não patogênica (exemplo Invitae<sup>®</sup>, 2017) e patogenicidade incerta (exemplo Gene – DNA Diagnostic Expert<sup>®</sup>, 2017). No gene *ATM*, a variante c.8560 C>T é sugerida como deletéria por Paglia *et al.* (2010) em um estudo com 122 mulheres com carcinomas mamários com históricos familiares de câncer de mama sem mutações nos genes *BRCA1/2*.

Sendo assim, um dos principais problemas do diagnóstico molecular em larga escala é a presença de variantes de significado incerto. Mais testes e estudos devem ser feitos para classificarem estas variantes como benignas ou patogênicas, visto que elas são numerosas e podem estar relacionadas com a doença e com síndromes hereditárias. Segundo o “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)”, as VUS não devem ser utilizadas para aconselhar pacientes (Sás, 2015).

A maioria dos casos de câncer de mama e de ovário é esporádica, porém algumas famílias se enquadram na HBOC. Geralmente há mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* e diagnósticos abaixo dos 50 anos. Judeus Ashkenazi possuem um maior risco de manifestar esta síndrome visto que mutações nos genes *BRCA1* e 2 são muito comuns nesta população devido ao efeito fundador, principalmente as mutações: 185delAG e 5382insC no *BRCA1* e 6174delT no *BRCA2*. Das 231 famílias deste estudo, 81 (35,06%) se

enquadraram nos critérios de HBOC. Entre estas, 10 pessoas apresentaram resultados positivos de mutações em *BRCA1* (12,3%) e seis em *BRCA2* (7,4%), contribuindo com a hipótese que outros genes também estão envolvidos com síndromes de câncer de mama e ovários hereditários (Petrucci, Daly e Pal, 2016; Jackson laboratory, 2017).

A SLF foi identificada em cinco famílias, sendo uma síndrome rara caracterizada por mutações no gene *TP53*. Segundo Lalloo *et al.* (2003), em populações europeias e norte americanas, a frequência de mutações germinativas no *TP53* é de 1:5000 indivíduos. Assim, como HBOC, outros genes podem estar relacionados com síndrome, porém menos frequentes. Entre eles há o *CHEK2* que modula a ativação do *TP53* (Pinto *et al.*, 2002).

Cerca de 20% dos pacientes enquadrados em HBOC e SLF tiveram a origem genética esclarecida pela detecção de mutação patogênica, indicando que genes ainda não descritos ou não pesquisados também podem ser responsáveis por estas síndromes.

As implicações do diagnóstico de síndromes de predisposição ao câncer refletem diretamente na prevenção de câncer de novos indivíduos da família, já que estes possuem um risco elevado de desenvolver neoplasias malignas. Para HBOC, os riscos estão discriminados na tabela 7 de acordo com a presença de mutações no gene *BRCA1* ou 2. Para SLF, o risco de desenvolvimento de neoplasias relacionadas com o espectro da SLF (sarcoma, tumor de cérebro, câncer de mama antes da menopausa, carcinoma adrenocortical, leucemia e carcinoma bronquioloalveolar) e desenvolvimento de tumores múltiplos primários antes dos 40 anos é de 25% a mais que a população geral (Pinto *et al.*, 2002).

TABELA 7 – RISCOS DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER EM HBOC COM MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA1* E *BRCA2*.

<b>Tipo de câncer</b>	<b><i>BRCA1</i></b>	<b><i>BRCA2</i></b>	<b>População geral</b>
Mama feminino	46-87%	38-84%	12,3%
Mama masculino	1-2%	6-8,9%	<1%
Ovário	25-63%	15-30%	1,3%
Próstata	6%	15-20%	1,5%
Pâncreas	0,5%	2-7%	15%

Fonte: Cancer.net, 2017; The Jackson Laboratory, 2017.

Após estabelecido o diagnóstico de alguma síndrome de câncer, algumas práticas são de extrema importância no AG, como o acompanhamento do paciente e também de familiares a fim de aconselhar sobre os riscos e métodos de prevenção, que podem envolver atividades não invasivas como mudanças de hábitos de vida e quimioprevenção ou invasivas como cirurgias redutoras de risco.

## 6. CONCLUSÃO

- O estudo apresentou maior número de pacientes do sexo feminino, provavelmente porque a clínica onde se realizou o AG é formada predominantemente por mastologistas, que se constituem no principal grupo que encaminha pacientes ao AG;
- Pacientes com históricos pessoais de câncer apresentaram 21 diferentes tipos de câncer sendo que o de mama foi o mais frequente, seguido de câncer de pele e tireoide. Atribuímos esta predominância de câncer de mama aos mesmos motivos listados acima;
- Nem todos os pacientes possuíam históricos pessoais de câncer, demonstrando que o AG está sendo corretamente divulgado como uma atitude de prevenção;
- A maioria dos pacientes com câncer tinham até 50 anos, indicando que indivíduos mais jovens são o principal público do AG;
- Foram descritas 16 variantes em seis genes sendo que mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* foram as mais frequentes;
- Foram identificadas 31 VUS em 16 genes diferentes, sendo que 24 delas não estão descritas na literatura, indicando a necessidade de pesquisas que esclareçam a função destes alelos;
- Oitenta e uma famílias se encaixaram nos critérios de HBOC e cinco em SLF. Cerca de 20% teve a origem genética esclarecida pela detecção de mutação patogênica, indicando que genes ainda não descritos ou não pesquisados podem ser responsáveis pelas síndromes;
- Setenta e quatro pacientes fizeram a primeira consulta, receberam solicitações de exames genéticos e não os realizaram, o que está provavelmente relacionado ao fato dos exames não terem sido liberados pelos planos de saúde, além de que os resultados dos testes podem trazer implicações psicológicas e emocionais. Este é um ponto importante a ser trabalhado pelas equipes envolvidas no processo de AG.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no Câncer de Mama Feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, p. 113-131. 2002.
- AHMED, M.; RAHMAN, N. ATM and breast cancer susceptibility. **Oncogene**, v. 25. p. 5906-5911. 2006.
- ALEXANDROV, L. B.; NIK-ZAINAL, S.; WEDGE, D. C.; APARICIO, S. A. J. R.; BEHJATI, S.; BIANKIN, A. V.; BIGNELL, G. R.; BOLLI, N.; BORG, A.; BORRESEN-DALE, A-L.; BOYAUULT, S.; BRUKHARDT, B.; BUTLER, A. P. CALDAS, C.; DAVIES, H. R.; DESMEDT, C.; EILS, R.; EYFJORD, J. E.; FOEKENS, J. A.; GREAVES, M.; HOSODA, F.; HUTTER, B.; ILICIC, T.; IMBEAUD, S.; IMIELINSK, M. Signatures of mutational processes in human cancer, **Nature**, v.500, p. 415–421. 2013.
- AMIRIKIA, K.C.; MILLS, P.; BUSH, J.; NEWMAN, L.A. Higher population-bases incidence rates of triple-negative breast cancer among young African-American women – Implications for breast cancer screening recommendations. **Cancer**, v. 117, p. 2747-2753. 2011.
- ANDRADE, K.C.; SANTIAGO, K.M.; FORTES, F.P.; MAMBELLI, L.I. NOBREGA, A.F.; ACHATZ, M.I. Early-onset breast cancer patients in the south and southeast of Brazil should be tested for the TP53 p.R337H mutation. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, p. 199-202. 2016.
- ANGELOUSI, A.G.; ANAGNOSTOU, V.K.; STAMATAKOS, M.K.; GEORGIOPOULOS, G.A.; KONTZOGLU, K.C. Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**, v. 166, p. 373–381. 2012.
- APRO, M.; WILDIREs, H. Triple-negative Breast Cancer in the older Population. **Annals of Oncology**, v.23, p. 52-55. 2012.
- BARROS, A.C.S.D.; LEITE, K.R.M. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 4, p. 145-155. 2015.
- BRUNONI, D. Aconselhamento genético. **Ciência e Saúde coletiva**, v. 7 n. 1. 2002.
- Cancer.net. Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/hereditary-breast-and-ovarian-cancer/hereditary-breast-and-ovarian-cancer>. Acesso em: nov. 2017.
- CASTE´RA, L.; KRIEGER, S.; ROUSSELIN, A.; LEGROS, A.; BAUMANN, J-J.; BRUET, O.; BRAULT, B.; FOUILLET, R.; GOARDON, N.; LETAC, O.; BAERT-DESURMONT, S.; TINAT, J.; BERA, O.; DUGAST, C.; BERTHET, P.; POLYCARPE, F.; LAYET, V.; HARDOUIN, A.; FRE´BOURG, T.; VAUR, D. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. **European Journal of Human Genetics**, v. 22, p. 1305-1313. 2014.
- CHOI, M.; KIPPS, T.; KURZROCK, R. ATM implications in cancer: therapeutic implications. **Molecular cancer therapeutics**, v. 15, p. 1781-1791. 2016.
- CIRQUEIRA, M.B.; MOREIRA, M.A.R.; SOARES, L.R.; FREITAS-JUNIOR, R. Subtipos Moleculares do Câncer de Mama. **Revista Femina**, v. 39, p. 499-503. 2011.
- COLOMBO, M.; VECCHI, G.D.; CALECA, L.; FOGLIA, C.; RIPAMONTI, C.B.; FICARAZZI, F.; BARILE, M.; VARESCO, L.; PIESSEL, B.; MANOUKIAN, S.; RADICE, P. Comparative *in vitro* and *in silico* analyses of variants splicing regions of *BRCA1* and *BRCA2* genes and characterization of novel pathogenic mutations. **PLoS ONE**, v.2. 2015.
- COSTA, E.C.B.; VARGAS, F.R.; MOREIRA, A.S.; LOURENÇO, J.J.; CALEFFI, M. ASHTON-PROLLA, P.; MOREIRA, M.A.M.M. Founder effect of the BRCA1 5382insC mutations in

brazilian patientes with hereditary breast ovary cancer syndrome. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, v. 184, p. 62-66. 2008.

CURY, N.M.; FERRAZ, V.E.F.; JUNIOR, W.A.S. TP53 p.R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v. 12, p. 1-8. 2014

CYBULSKI, C.; GORSKI, B.; HURASKI, T.; MASOJC, B.; MIERZEJEWSKI, M.; DEBNIAK, T.; TEODORCZYK, U.; BYRSKI, T.; GRONWALD, J.; MATYJASIK, J.; ZLOWOCKA, E.; LENNER, M.; BRANOWSKA, E.; NEJ, K.; CASTANEDA, J.; MEDREK, K.; SZYMANSKA, A.; SZYMANSKA, J.; LUBINSKI, J. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. **The American Society of Human Genetics**, v. 75, p. 1131-1135. 2004.

DANTAS, E. L. R.; SÁ, F. H. L.; CARVALHO, S. M. F.; ARRUDA, A. P. A.; RIBEIRO, E. M.; RIBEIRO, E. M. Genética do câncer hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, p. 263-269. 2009.

DING, Y. C.; STEELE, L.; KUAN, C-J.; GREILAC, S.; NEUHAUSEN, S.L. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 126, p. 771–778. 2011.

EROLE, P.; BOSCH, A.; PERÉZ-FIDALGO, J.A.; LLUCH, A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. **Cancer Treatment Reviews**, v. 38, n. 6, p. 698–707, 2012.

FIORE, E.; GIUSTARINI, E.; MAMMOLI, C. Favorable predictive Value of thyroid Autoimmunity in High Aggressive Breast Cancer. **The Journal of Endocrinological Investigation**, v. 30, p. 734-738. 2007

FORTES, F.P.; TONHOSOLO, R.; VBILI, R.; SANTIAGO, K.M.; ANDRADE, K.; NOBREGA, A.F. Prevalence of germline TP53 p.R337H mutation in brazilian Young breast cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35. 2017.

FOSSEN, V.L.V.; WILHELM, S.M.; EATON, J.L.; MCHENRY, C.R. Association of Thyroid, Breast and Renal Cell Cancer: A Population-based Study of the Prevalence of Second Malignancies. **The Annals of Surgical Oncology**, v. 20, p. 1341-1347. 2013.

FOSTIRA, F.; THODI, G.; KONSTANTOPOULOU, I.; SANDALTZOPOULOS, R.; YANNOUKAKOS, D. Hereditary cancer syndromes. **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 20, p. 978-984. 2007.

GARRITANO S.; GEMIGNANI, F.; PALMERO, E.I.; OLIVIER, M.; MARTEL-PLANCHE, G.; CALVEZ-KELM F.; *et al.* Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. **Human mutation**, v. 31, p. 143–150. 2010.

GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em: fev. 2017.

GOLDHIRSCH, WOOD, W.C.; COATES, A.S.; GELBER, R.D.; THURLIMANN, B.; SENN, H.J. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. **Annals of Oncology**, v. 22, p. 1736-1747. 2011.

GOMES, M.C.B.; COSTA, .M.M; BOROJEVIC, R.; MONTEIRO, A.N.A.; VIEIRA, R.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R.J.; LI, S.; ROYER, R.; ZHANG, S.; NAROD, S.A. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 103, p. 349-353. 2007.

GROSSE S.D.; KHOURY, M.J. Whats is the Clinical Utility of Genetic Testing? **Genetics in Medicine**, v. 7, p. 447-450. 2006.

HANSEN, T.V.O.; JONSON, L.; ALBRECHTSEN, A.; ANDERSEN, M.K.; EJLERTSEN, B.; FINN, C.N. Large BRCA1 and BRCA2 genomic rearrangements in Danish high risk breast-ovarian cancer families. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 115, p. 315–323. 2009.

HEINEN, C., D.; SCHMUTTE, C.; FISHEL, R. DNA repair and tumorigenesis: lessons from hereditary cancer syndromes. **Cancer Biology & Therapy**, v. 1, p. 477-485. 2002.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Acesso e Utilização dos Serviços de Saúde, Acidentes e Violências. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf#page2>. Acesso: out. 2017.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativas 2016 - Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: fev. 2017.

JONES, S.; HRUBAN, R.H.; KAMIYAMA, M.; BORGES, M.; ZHANG, X.; PARSONS, D.W.; CHENG, J.; LIN, H.; PALMISANO, E.; BRUNE, K.; JAFFEE, E.M.; DONAHUE, C.A.I.; MAITRA, A.; PARMIGINI, G.; KERN, S.E.; VELCULESCU, V.E.; KINZLER, K.W.; VOGELSTEIN, B.; ESHLEMAN, J.R.; GOGGINS, M.; KLEIN, A.P. Exomic Sequencing Identifies *PALB2* as a Pancreatic Cancer Susceptibility Gene. **Science**, v. 324, p. 1-3. 2019.

JOSEPH, K.R.; EDIRIMANNE, S.; ESLICK, G.D. The Association Between Breast Cancer and Thyroid Cancer: a Meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 152, p. 173-181. 2015

JUCOSKI, T. S. Levantamento de casos e aconselhamento genético de famílias com histórico de câncer na comunidade menonita de Witmarsum (PR). Dissertação (Mestrado em Genética) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

KONSTANTOPOULOU, I.; RAMPIAS, T.; LADOPOULOU, A.; KOUTSODONTIS, G.; ARMAOU, S.; ANAGNOSTOPOULOS, T.; NIKOLOPOULOS, G.; KAMAKARI, S.; NOUNESIS, G.; STYLIANAKIS, A.; KARANIKIOTIS, C.; RAZIS, E.; GOGAS, H.; KERAMOPOULOS, A.; GAKI, V.; MARKOPOULOS, C.; SKARLOS, D.; PANDIS, N.; BEI, T.; ARZIMANOGLU, I.; FOUNTZILAS, G.; YANNOUKAKOS, D. Greek BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum: two BRCA1 mutations account for half the carriers found among high-risk breast/ovarian cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 107, p. 431–441. 2008.

KUIJPENS, J.L.P.; NYKLIĆTEK, I.; LOUWMAN, M.W.J.; WEETMAN, T.A.P.; POP, V.J.M.; COEBERGH, J-W.W. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. **Thyroid**, v.15, p. 1253–1259. 2005

LAL, G.; GROFF, M.; HOWE, J.R.; WEIGEL, R.J.; SUGG, S.L.; LYNCH, C.F. Risk of subsequent primary thyroid cancer after another malignancy: latency trends in a population-based study. **The Annals of Surgical Oncology**, v. 19, p. 1887–1896. 2012.

LALLOO, F.; VARLEY, J.; ELLIS, D.; MORAN, A.; O'DAIR, L.; PHAROAH, P.; EVANS, D.G. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **Lancet**, v. 361, p. 1101-1102. 2003.

LEAR, J.T.; TAN, B.B.; SMITH, A.P.; BOWERS, W.; JONES, P.W.; HEAGERTY, A.H.; *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 90, p. 371-374. 1997

MACHACKOVA, E.; FORETOVA, L.; LUKESOVA, M.; VASICKOVA, P.; NAVRATILOVA, M.; COENE, I.; PAVLU, H.; KOSINOVA, V.; KUKLOVA, J.; CLAES, K. Spectrum and characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer. **BMC Cancer**, v. 8, p. 1-11. 2008.

MADLENSKY, L.; TREPANIER, A. M.; CRAGUN, D.; LERNER, B.; SHANNON, K. M. A Rapid systematic review of outcomes studies in genetic counseling. **Journal of Genetic Counseling**, v. 3, p. 361-378. 2017.

MALKIN, D. Li-fraumeni syndrome. **Genes & Cancer**, v. 2, p. 475-484. 2011.

MORAES, C.O.; BELTRÃO, E.S.; FERNANDES, A.A.; CASTELO, L.N.; ROCHA, D.A.P. Prevenção do Câncer de Pele – O Autoexame como Estratégia Acessível a Todos. **Revista Extendere**, v. 4, p. 63-75. 2016.

NAGY, R.; SWEET, K.; ENG, C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. **Oncogene**, v. 23, p. 6445-6470. 2004.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponível em: <https://www.nccn.org/>. Acesso em: nov. 2017.

NEUHAUSEN, S.L.; MAZOYER, S.; FRIEDMAN, L.; STRATTON, M.; OFFIT, K.; CALIGO, A.; TOMLINSON, G.; CANNON-ALBRIGHT, L.; BISHOP, T.; KELSELL, D.; SOLOMON, E.; WEBER, B.; COUCH, F.; STRUEWING, J.; TONIN, P.; DUROCHER, F.; NAROD, S.; SKOLNICK, M.H.; LENOIR, G.; SEROVA, O.; PONDER, B.; STOPPA-LYONNET, D.; EASTON, D.; KING, M.C.; GOLDGAR, D.E. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA1 mutations in 61 families: results of an international study. **American Journal of Human Genetics**, v. 2, p. 271-280. 1996.

NEVANLINNA, H.; BARTEK, J. The CHEK2 gene and inherited breast cancer susceptibility. **Oncogene**, v. 25, p. 5912-5919.

OSORIO, A.; HOYA, M.L.; RODRIGUEZ-LOPEZ, R.; MARTINEZ-RAMIREZ, A.; CARLOZA, A.; GRANIZO, J.J.; ESTELLER, M.; RIVAS, C.; CALDES, T.; BENITEZ. Loss of heterozygosity analysis at the BRCA loci in tumor samples from patients with familial breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 99, p. 305-309. 2002.

PAGLIA, L.L.; LAUGE, A.; WEBER, J.; CHAMP, J.; CAVACIUTI E.; RUSSO, A.; VIOVY, J-L.; STOPPA-LYONNET, D. ATM germline mutations in women with familial breast cancer and a relative with haematological malignancy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 119, p. 443–452. 2010.

PASKULIN, D.D.; GIACOMAZZI, J.; ACHATZ, M.I.; COSTA, S.; REIS, R.M.; HAINAUT, P.; *et al.* Ancestry of the Brazilian TP53 c.1010G>A (p.Arg337His, R337H) Founder Mutation: Clues from Haplotyping of Short Tandem Repeats on Chromosome 17p. **PLoS ONE**, v. 10, p. 1-11. 2015.

PEROU, C.M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. **The Oncologist**, v. 16, p. 61–70. 2011.

PETRUCELLI, N.; DALY, M. B.; PAL, T. BRCA1 and BRCA2 associated hereditary breast and ovarian cancer. GeneReviews, University of Washington, Seattle. 2016.

PILATO, B.; MARTINUCCI, M.; DANZA, K.; PINTO, R.; PETRIELLA, D.; LACALAMITA, R.; BRUNO, M.; LAMBO, R.; D'AMICO, C.; PARADISO, A.; TOMMASI, S. Mutations and polymorphic BRCA variants transmission in breast cancer familial members. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 125, p. 651–657. 2011.

PINTO, F.N.; PRUDENTE, F.V.B.; GONCALVES, M.S.; SILVA, P.D.V.; GILIO, A.D. Mutação do gene p53 induzindo predisposição hereditária ao câncer: relato de um caso da síndrome de Li-Fraumeni. **Revista de Medicina USP**, v. 81, p. 42-46. 2002.

RAHNER, N.; STEINKE, V. Hereditary Cancer Syndromes. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 105, p. 706-714. 2008.

SÁS, D. M. Mutações em genes de predisposição para câncer de mama em pacientes brasileiros de risco. Dissertação (Mestrado em Genética) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

SERRA, K.P.; RAMALHO, S.; TORRESAN, R.; VASSALO, J.; SARIAN, L.O.Z.; SILVA, G.R.P.; DERCHAIN, P. Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 12, p. 575-580. 2014.

SERRANO, R.; THEODORO, T. R.; PINHAL, M. A. S. Oncogenes, genes supressores de tumores, microRNAs e o desenvolvimento de tumores. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 71, p. 4-10. 2014.



- SEYMOUR, I.J.; CASADEI, S.; ZAMPIGA, V.; ROSATO, S.; DANESI, R.; FALCINI, F.; STRADA, M.; MORINI, N.; NALDONI, C.; PARADISO, A.; TOMMASI, A.; SCHITTULLI, F.; AMADORI, D.; CALISTRI, D. Disease family history and modification of breast cancer risk in common BRCA2 variants **Oncology Reports**, v. 19, p. 783-786. 2008
- SILVA, P.A.; RIUL, S.S. Câncer de Mama: Fatores de Risco e Detecção Precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 6, p. 1016-1021. 2011.
- SILVA, R.D. e DIAS, M.A.I. Incidência do Carcinoma Basocelular e Espinocelular em usuários Atendidos em um Hospital de Câncer. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v. 5, n. 2. 2017.
- SIMON, M.S.; TANG, M.T.; BERNSTEIN L.; NORMAN S.A.; BURKMAN R.T.; DALING J.R.; DEAPEN D.; FOLGER S.G.; MALONE K.; MARCHBANKS P.A.; MCDONALD J.A.; STROM B.L.; WILSON H.G.; SPIRTAS R. Do Thyroid Disorders Increase the Risk of Breast Cancer? **Cancer Epidemiological Biomarkers**, v. 12, p 1574-1578. 2002.
- SMITH, P.P.A. The Thyreoid and Breast Cancer. **Current Opinion**, v. 23, p. 289-293. 2016.
- SMYTH, P.P.A.; SHERING, S.; KILBANE, M.T.; Serum Thyreoid Peroxidase Auto-antibodies, Thyreoid Volume and Outcome in Breast Cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, p.2711-2716. 1998
- SONG, C-G.; HU, Z.; WU, J.; LUO, J-M.; SHEN, Z-Z.; HUANG, W.; SHAO, Z-M. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in eastern Chinese women with breast cancer. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 132, p. 617–626. 2006.
- STRACHAN, T.; READ, A. Genética Molecular Humana. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- The Jackson Laboratory. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Disponível em: <https://www.jax.org/education-and-learning/clinical-and-continuing-education/cancer-resources/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome-factsheet>. Acesso em: nov. 2017.
- The PALB2 Interest Group. Disponível em: <http://www.palb2.org/>. Acesso em: nov. de 2017.
- THULER, L.C. Considerações Sobre a Prevenção do Câncer de Mama Feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 4, p. 227-238. 2003.
- TINAT, J.; BOUGEARD, G.; BAERT-DESURMONT S.; VASSEUR S.; MARTIN C.; BOUVIGNIES E.; CARON O.; BRESSAC-DEPAILLERETS B.; BERTHET P.; DUGAST C.; BONAÏTI-PELLIE C.; STOPPA-LYONNET D.; FREBOURG T. 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni Syndrome. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, p. 108-109. 2009.
- WAHBA, H.A.; EL-HADAAD, H.A. Current Aproches in Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. **Cancer Biology & Medicine** v. 2, p. 106-116. 2015
- WARD, L.S.; ASSUMPÇÃO, L.V.M. Câncer Diferenciado da Tiróide: Fatores Prognósticos e Tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, p. 126-136. 2004.
- WIENER, L. S.; PAO, M.; KAZAK, A. E.; KUPST, M. J.; PATENAUDE, A. F.; ARCECI, R. J. Pediatric Pshycho-oncology: a *Quick Reference on the Psychosocial Dimensions*. 2ª ed. Oxford University Press, 2009.
- WILLIAMS C.K.O.; OLOPADE, O.I.; FALKSON, C.I. Breast Cancer in Women of African Descent. Dordrecht, The Netherlands: Springer. 2006.
- YIANNAKOPOULOU, E. Etiology of familial breast cancer with undetected BRCA1 and BRCA2 mutations: clinical implications. **Cellular Oncology**, v. 37, p. 1-8. 2014.