

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA -
ONCOGENÉTICA

**PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO
GENÉTICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
SANTA MARIA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

JOÃO PAULO FRANCO DOS SANTOS

Porto Alegre, Brasil
2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA -
ONCOGENÉTICA

**PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO
GENÉTICA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
SANTA MARIA**

Orientador: Prof^a. Dr^a Patrícia Ashton-Prolla

JOÃO PAULO FRANCO DOS SANTOS

A apresentação deste trabalho de conclusão é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre, Brasil
2016**

FICHA CATALOGRAFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Franco-dos-Santos, João Paulo
PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO GENÉTICA EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA ATENDIDOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA / João Paulo Franco-dos-
Santos. -- 2016.
77 f.

Orientador: Patrícia Ashton-Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. câncer de mama. 2. síndromes de câncer
hereditário. 3. aconselhamento genético. 4. síndrome
hereditária de cancer de mama e ovário. 5. síndrome
de Li-Fraumeni. I. Ashton-Prolla, Patrícia, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

**MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA -
ONCOGENÉTICA**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

09 / 03 / 16

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Dr^a Cristina Brinckmann Oliveira Netto
Serviço de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dr^a Fernanda Sales Luiz Vianna
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr^a Têmis Maria Félix
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora. Dr^a. Patrícia Ashton-Prolla, primeiramente pela oportunidade de ter realizado o PICCAP em oncogenética, o qual foi fundamental para meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço também por ter me aceitado como orientando neste programa de pós-graduação, pelo enorme profissionalismo, pelos ensinamentos éticos, científicos e também pelas sugestões, críticas construtivas e pela paciência durante todo o PICCAP e o mestrado. Por fim agradeço pela sabedoria, conselhos e sobretudo pela amizade que o convívio destes anos proporcionaram.

À Dr^a Cristina Netto pelos ensinamentos na área de oncogenética, pela paciência, pelo profissionalismo e pela amizade.

À minha esposa, Marília, por ter me ajudado com a sua experiência na área da pesquisa, pelo incentivo para realizar a pós-graduação, pelas sugestões, pela parceria e dedicação.

À Mariana Santos, secretária do serviço de genética médica do HCPA, pela eficiência e dedicação.

À Ketlin, secretária do Serviço de Hemato-oncologia do HUSM, por organizar as entrevistas com os participantes do estudo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à coordenação do mestrado profissional em Genética Aplicada à Medicina na pessoa da Dr^a Têmis Felix.

À Universidade Federal de Santa Maria e ao Hospital Universitário de Santa Maria por permitir a materialização deste projeto e a todos os pacientes que participaram deste estudo.

*“Science is the search for truth, the effort to understand the world;
it involves the rejection of bias, of dogma, of revelation,
but not the rejection of morality.”*

Linus Pauling

RESUMO

Objetivo: Até 10% dos casos de câncer de mama estão associados com uma síndrome genética de predisposição ao câncer. A identificação de possíveis portadores dessas síndromes e o consequente encaminhamento para aconselhamento genético permitem a adoção de estratégias direcionadas de prevenção e rastreamento capazes de diminuir morbidade e mortalidade. O objetivo do presente estudo foi avaliar a proporção de pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) que necessitariam ser encaminhados para avaliação genética. **Métodos:** Pacientes com câncer de mama que iniciaram tratamento oncológico no HUSM durante o ano de 2014 foram considerados elegíveis. Uma entrevista foi conduzida com cada paciente para coleta de dados e exame físico dirigido. O questionário FSH-7 (*Family Story Screening 7*) e os critérios do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) foram utilizados para identificar os pacientes que deveriam ser encaminhados para avaliação genética. Estes pacientes foram então avaliados quanto à indicação de teste genético - de acordo com as recomendações do NCCN para teste genético - e à probabilidade de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* através de modelos de predição de risco (BOADICEA, Penn II, sistema de escore de Manchester e tabelas da Myriad). **Resultados:** Dentre os 114 participantes do estudo, 65 (57%) preenchiem critérios de encaminhamento para avaliação genética de acordo com as diretrizes do NCCN. O questionário FHS-7 apresentou uma sensibilidade de 90% para identificar estes pacientes, com uma especificidade de 85%. A presença de história pessoal ou familiar de câncer de mama antes dos 50 anos foi o critério mais comum para indicar avaliação genética. Em relação aos testes genéticos, 52 pacientes (45%) deveriam ser testados para mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e 4 pacientes (3,5%) possuíam indicação de teste para mutações em *TP53*, de acordo com as recomendações do NCCN. Utilizando os modelos de predição de risco, 10,2% a 57,1% dos pacientes apresentavam uma probabilidade $\geq 10\%$ de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*. **Conclusão:** Este estudo revelou que a maioria dos pacientes com câncer de mama atendidos no HUSM possui indicação de encaminhamento para avaliação genética. A utilização de um questionário simples e rápido poderia identificar 90% destes pacientes.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Aconselhamento genético. Síndromes de câncer hereditário. Síndrome hereditária de câncer de Mama e ovário. Síndrome de Li-Fraumeni.

ABSTRACT

Objective: Up to 10% of breast cancers are associated with a hereditary cancer syndrome. The identification of possible carriers of these syndromes and the subsequent referral for genetic counselling allow the adoption of tailored screening and prevention strategies capable of reducing morbidity and mortality. The aim of this study is to assess the proportion of patients with breast cancer treated at the University Hospital of Santa Maria (HUSM) that would need to be referred for genetic evaluation. **Methods:** Breast cancer patients who began cancer treatment at HUSM during the year 2014 were eligible. An interview was conducted with each patient for data collection and targeted physical examination. The FSH-7 (*Family Story Screening 7*) questionnaire and the NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) criteria were used to identify patients who should be referred for genetic evaluation. Then these patients were assessed for genetic testing criteria - according to the NCCN recommendations for genetic testing - and the likelihood of *BRCA1* and *BRCA2* mutations through risk prediction models (BOADICEA, Penn II, Manchester score system and Myriad tables). **Results:** Among the 114 study participants, 65 (57%) meet referral criteria for genetic evaluation according to the NCCN guidelines. The FHS-7 questionnaire showed a sensitivity of 90% to identify such patients with a specificity of 85%. The presence of personal or family history of breast cancer before age 50 was the most common criteria to indicate genetic evaluation. With respect to genetic testing, 52 patients (45%) should be tested for *BRCA1* and *BRCA2* mutations and 4 patients (3.5%) had test indication for TP53 mutations in accordance with the recommendations of the NCCN. Using risk prediction models, 10.2% to 57.1% of patients had a *BRCA1* or *BRCA2* mutations probability $\geq 10\%$. **Conclusion:** This study showed that most of the patients with breast cancer treated at HUSM have referral indication for genetic evaluation. The use of a fast and simple questionnaire could identify 90% of these patients.

Keywords: Breast cancer. Genetic counselling. Hereditary cancer syndromes. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Li-Fraumeni Syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos	45
Tabela 2 - Dados hormonais e reprodutivos	46
Tabela 3 - Características histológicas dos tumores	47
Tabela 4 - Habilidade dos questionários FSH7 e mod-FSH7 para identificar pacientes com indicação de avaliação genética de acordo com as diretrizes do NCCN	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ACMGG - *American College of Medical Genetics and Genomics*

APAC - Autorização de Procedimento de Alta Complexidade

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CGDH – Câncer gástrico difuso hereditário

FHS-7 – *Family Story Screening 7*

HBCC – *Hereditary breast and colon cancer*

HBOC – *Hereditary breast and ovary cancer*

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

MLPA - *multiplex ligation-dependent probe amplification*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NSGC - *National Society of Genetic Counselors*

PSF – Programa de Saúde da Família

SC – Síndrome de Cowden

SGO - *Society of Gynecologic Oncologists*

SLF – Síndrome de Li-Fraumeni

SPJ – Síndrome de Peutz-Jeghers

SUS – Sistema Único de Saúde

USPSTF - *United States Preventive Services Task Force*

LISTA DE SÍMBOLOS

- \geq maior ou igual que
- \leq menor ou igual que
- $>$ maior que
- $<$ menor que

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER DE MAMA.....	15
2.1.1 Síndrome hereditária de câncer de mama e ovário.....	15
2.1.2 Síndrome de Li-Fraumeni.....	17
2.1.3 Síndrome de Cowden e outras síndromes.....	18
2.2 ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CÂNCER.....	20
2.2.1 Critérios de encaminhamento para avaliação genética/aconselhamento genético.....	22
2.2.2 Critérios de indicação de teste genético e modelos usados para estimar probabilidade de mutação.....	25
2.3 PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	27
2.4 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO NO BRASIL.....	32
3 JUSTIFICATIVA.....	37
4 OBJETIVOS.....	38
5 METODOLOGIA.....	39
5.1 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO.....	39
5.2 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS.....	39
5.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	41
5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	42
6 RESULTADOS.....	43
7 DISCUSSÃO.....	48
8 CONCLUSÃO.....	54
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70
Apêndice B - Formulário para coleta de dados.....	73
Apêndice C - Critérios do NCCN para avaliação genética.....	75
Apêndice D - Questionário FHS-7.....	76
Apêndice E - Critérios do NCCN para teste genético (genes <i>BRCA 1</i> e <i>BRCA2</i>) em pacientes com diagnóstico de câncer de mama.....	77

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é segunda neoplasia maligna mais incidente em mulheres no Brasil e no mundo ficando atrás somente do câncer de pele (FORMAN et al, 2014; INCA, 2014). No Rio Grande do Sul, a incidência estimada de câncer de mama para o ano de 2014 foi de 87,72 casos/100.000 mulheres, a segunda maior do Brasil (INCA, 2014). Em Porto Alegre, foram 91,79 casos novos/100.000 mulheres em 2011, configurando a maior incidência dentre 17 capitais brasileiras avaliadas (INCA, 2010).

Entre 5 a 10% dos casos de câncer de mama são considerados hereditários (COUCH; NATHANSON; OFFIT, 2014; FOULKES, 2008). O termo “câncer hereditário” refere-se ao câncer que desenvolve principalmente devido a uma mutação germinativa (herdada) em um gene de predisposição ao câncer, apresenta um padrão de herança mendeliano e tende a ocorrer em uma idade mais precoce (RILEY et al., 2012; STUCKEY; ONSTAD, 2015). Adicionalmente, 15 a 20% dos casos de câncer de mama são ditos “familiares”. Esta classificação familiar é grosseiramente definida por um paciente índice (probando) com carcinoma mamário na presença de um ou mais parentes de primeiro e/ou segundo com câncer de mama. Neste subgrupo, apesar de um número maior de casos de câncer de mama do que seria estatisticamente esperado, não se observa um padrão de herança mendeliana para câncer de mama ou outros tumores (LYNCH et al., 2003; STUCKEY; ONSTAD, 2015). Os casos restantes de câncer de mama são considerados esporádicos, implicando em uma ausência de história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro e segundo grau. Contudo, esta definição de câncer de mama esporádico pode ser elusiva, particularmente quando a história de tumores extra-mama é ignorada, mutações de baixa penetrância estão envolvidas ou a história familiar é pouco informativa, como no caso de famílias pequenas (LYNCH et al., 2003).

As síndromes de câncer hereditário apresentam como características fundamentais: risco elevado de desenvolver câncer ao longo da vida, diagnóstico de câncer em idade jovem, desenvolvimento frequente de mais de um tumor primário em um mesmo paciente, maior incidência de tumores bilaterais ou multicêntricos e presença de história familiar de câncer (BENNETT, 2010; WEITZEL et al., 2011). Dentre as mais de 45 síndromes de câncer hereditário descritas, a Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), Síndrome hereditária de câncer de mama ovário (HBOC), Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), Síndrome de câncer de mama associado a mutações no gene *PALB2*, Síndrome de Cowden (SC) e Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) são as principais síndromes associadas com um risco elevado para câncer de mama (ANTONIOU et al., 2014; LINDOR et al., 2008). O risco vital de câncer de mama para mulheres nestas síndromes é de 40 a 80% (PAGON et al., 2015).

A identificação dos indivíduos e famílias em risco de câncer hereditário possibilita o encaminhamento adequado para consulta de aconselhamento genético onde é feita a coleta da história familiar detalhada e a avaliação quanto à necessidade de realização ou não de testes genéticos, assim como a interpretação destes resultados e orientações para que os indivíduos em risco possam realizar escolhas esclarecidas acerca de cirurgias redutoras de risco, quimioprevenção e medidas para rastreamento adaptadas ao risco (WEITZEL et al., 2011). A avaliação quanto à necessidade de aconselhamento genético é um importante aspecto do cuidado de indivíduos com câncer sendo considerada parte integrante da boa prática oncológica (HAMPEL et al., 2015; LU et al., 2014). Apesar disso, a coleta da história familiar – principal elemento na avaliação de câncer hereditário – nem sempre é realizada ou então é registrada de forma incompleta. Além disso, indivíduos que preenchem critérios de encaminhamento para aconselhamento genético frequentemente não são referenciados (MEYER et al., 2010; TENG; SPIGELMAN, 2014; WOOD et al., 2014).

No Brasil, a proporção de indivíduos com câncer com critérios para aconselhamento genético, assim como a exata contribuição de mutações herdadas na incidência de câncer de mama não é conhecida. Diversas barreiras para identificação e aconselhamento de indivíduos em risco têm sido identificadas no Brasil e incluem: falta de serviços de aconselhamento genético bem estabelecidos, pequeno número de profissionais capacitados para realizar aconselhamento genético, indisponibilidade dos testes genéticos para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) devido ao alto custo e complexidade, treinamento insuficiente de profissionais de saúde para identificar os pacientes em risco e desconhecimento destes profissionais sobre a relevância da identificação de casos com câncer de mama hereditário (ASHTON-PROLLA et al., 2009; HOROVITZ et al., 2013; PALMERO et al., 2007).

O Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) é um centro de referência para atendimento oncológico de pacientes do SUS provenientes da região central do estado do Rio Grande do Sul, atendendo em média 120 casos novos de câncer de mama a cada ano. Contudo, a identificação de pacientes em risco de câncer hereditário e o encaminhamento para consulta de aconselhamento genético não são realizados de rotina; ao mesmo tempo, inexitem dados sobre a epidemiologia do câncer de mama hereditário no HUSM. Esse conhecimento é fundamental para auxiliar na estruturação de um serviço de aconselhamento genético em câncer, melhorando a qualidade do atendimento dos pacientes oncológicos atendidos na instituição.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PRINCIPAIS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO AO CÂNCER DE MAMA

Entre as principais síndromes associadas com um risco aumentado de desenvolver câncer de mama estão a Síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC), Síndrome de Li-Fraumeni (SLF), Síndrome de Cowden (SC), Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), Síndrome de câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) e Síndrome de câncer de mama associado a mutações no gene *PALB2*.

2.1.1 Síndrome hereditária de câncer de mama e ovário

A síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC) é causada por mutações germinativas patogênicas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* e responde por aproximadamente a metade de todos os casos de câncer de mama hereditário com herança autossômica dominante (OLOPADE et al., 2008). A prevalência de mutações patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* é estimada em 1 em 300 e 1 em 800 respectivamente (NCCN, 2015), contudo em algumas populações como os judeus Ashkenazi, a prevalência se aproxima de 1 em 40 indivíduos (FOULKES, 2008; KING et al., 2003; METCALFE et al., 2010). A síndrome HBOC se caracteriza principalmente por um risco aumentado de câncer de mama, ovário, próstata e pâncreas (PETRUCELLI; DALY; FELDMAN, 2013). O risco de câncer ao longo da vida em portadores de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* é calculado em 40% a 80% para câncer de mama feminino, 11% a 40% para câncer de ovário, 1% a 10% para câncer de mama masculino, 1% a 7% para câncer de pâncreas e até 39% para câncer de próstata (ANTONIOU et al., 2003; CHEN et al., 2006; CHEN; PARMIGIANI, 2007; EVANS; SUSNERWALA et

al., 2010; RISCH et al., 2006; TAI et al., 2007). Adicionalmente, existe um risco aumentado de câncer primário de peritônio (FINCH et al., 2006), tuba uterina (MEDEIROS et al., 2006) e câncer de mama contralateral (MALONE et al., 2010; METCALFE et al., 2011; VAN DER KOLK et al., 2010).

Estima-se que mais de 90% dos casos de câncer de mama e ovário em uma mesma família ocorram devido a mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* (FORD et al., 1998). Dessa forma, a síndrome HBOC deve sempre ser considerada em uma mulher com câncer de mama e ovário ou em um indivíduo com história familiar de câncer de mama e ovário (NCCN, 2015). A suspeição de HBOC também de ser alta frente a um diagnóstico de câncer de mama “triplo negativo” - definido pela ausência de expressão de receptores de estrogênio e progesterona e pela falta de hiperexpressão de receptores HER2 (NCCN, 2015; PETRUCCELLI; DALY; FELDMAN, 2013). Entre pacientes com câncer de mama triplo negativo, a prevalência de mutações deletérias em *BRCA1* em estudo com mulheres não selecionadas pela história familiar foi de 16%, porém, considerando-se apenas as mulheres com diagnóstico em idade inferior a 40 anos, a prevalência encontrada foi de 38% (FOSTIRA et al., 2012). Outros estudos avaliaram a frequência de mutações em *BRCA2* em mulheres com câncer de mama triplo negativo e encontram prevalências entre 3,9% e 16,7% (GONZALEZ-ANGULO et al., 2011; MEYER et al., 2012).

O câncer de mama em homens se associa mais comumente com mutações em *BRCA2* (PETRUCCELLI; DALY; FELDMAN, 2013). A prevalência de mutações nesse gene varia de 4 a 14% em homens com câncer de mama não selecionados pela história familiar de câncer (BASHAM et al., 2002; COUCH et al., 1996; FRIEDMAN et al., 1997). Entre homens portadores de mutação em *BRCA2*, o risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida é de 6,3% a 8,9%, correspondendo a um risco quase 100 vezes maior ao observado na

população masculina em geral (EASTON et al., 1997; EVANS; SUSNERWALA et al., 2010; TAI et al., 2007).

2.1.2 Síndrome de Li-Fraumeni

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma síndrome rara de predisposição ao câncer causada por mutações germinativas no gene *TP53* e com padrão de herança autossômico dominante (MALKIN, 2011). A síndrome caracteriza-se por um risco elevado de desenvolver um amplo espectro de neoplasias malignas, as quais tendem a ocorrerem em uma idade incomumente jovem (HISADA et al., 1998; SCHNEIDER, 2013). As principais neoplasias presentes na síndrome incluem sarcomas de partes moles, osteosarcomas, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrais, câncer de cólon, leucemias e câncer de mama pré-menopausa (BIRCH et al., 1994; KRUTILKOVA et al., 2005; LI et al., 1988; WONG et al., 2006). O risco de câncer ao longo da vida para portadores de mutações no gene *TP53* se aproxima de 90%, sendo o câncer de mama a neoplasia mais comumente diagnosticada na síndrome (GONZALEZ et al., 2009), apresentando uma penetrância de 49% aos 60 anos (MASCIARI et al., 2012). Estima-se que aproximadamente 1% dos casos de câncer de mama diagnosticados antes dos 40 anos e até 5% dos casos abaixo dos 30 anos estejam associados com a SLF (EVANS; MORAN et al., 2010; SIDRANSKY et al., 1992). Em portadoras de mutação em *TP53*, a média de idade ao diagnóstico de câncer de mama é de 34,6 anos (OLIVIER et al., 2003), sendo que 32% são diagnosticadas antes dos 30 anos (BIRCH et al., 1994). Outra característica observada do câncer de mama na SLF é associação com a hiperexpressão de HER2. Em estudos recentes, 67% a 83% dos casos de câncer de mama em portadores de mutação em *TP53* apresentam hiperexpressão de HER2 (MELHEMBERTRANDT et al., 2012; WILSON et al., 2010), valor quatro vezes superior ao observado

entre pacientes-controle com câncer de mama sem mutação em *TP53* (OWENS; HORTEN; DA SILVA, 2004).

Vários critérios têm sido utilizados para ajudar a identificar indivíduos com SLF. O critério clássico inclui: um probando com diagnóstico de sarcoma em idade inferior a 45 anos, com um familiar de primeiro grau diagnosticado com câncer antes dos 45 anos e um familiar de primeiro ou segundo grau com o diagnóstico de câncer com idade inferior a 45 anos ou com sarcoma independentemente da idade (LI et al., 1988). Embora apresente especificidade e valor preditivo altos, a sensibilidade desse critério é de apenas 40%. Os critérios de Chompret ampliam o espectro de neoplasias consideradas, além de incluir indivíduos com múltiplos tumores ou com tumores altamente associados com SLF (carcinoma adrenocortical e carcinoma de plexo coróide), independente da história familiar (CHOMPRET et al., 2001; TINAT et al., 2009). Quando utilizados conjuntamente, os critérios clássico e de Chompret apresentam sensibilidade de 95% e especificidade de 52% (GONZALEZ et al., 2009). Outros critérios como os descritos por Birch et al. (1994) e Eeles et al. (1995) possuem definições menos estritas e foram desenvolvidos para facilitar a identificação dos casos de SLF. O preenchimento isolado desses critérios, sem apresentar a definição clássica de SLF, tem sido denominado Síndrome de Li-Fraumeni *like* (SLF-L) (BIRCH et al., 1994; EELES, 1995; VARLEY et al., 1999).

2.1.3 Síndrome de Cowden e outras síndromes

A Síndrome de Cowden (SC) é causada por mutações germinativas no gene *PTEN* e apresenta uma prevalência de aproximadamente 1 para 200.000 sendo considerada uma causa infrequente de câncer de mama hereditário (FITZGERALD, M. G. et al., 1998; NELEN et al., 1999). Indivíduos afetados desenvolvem múltiplos hamartomas em uma variedade de tecidos,

assim como algumas lesões mucocutâneas patognomônicas, além de apresentarem predisposição para uma série de neoplasias incluindo tumores cerebrais, câncer de mama, endométrio, tireóide e rim (STARINK et al., 1986; TAN et al., 2012). O carcinoma mamário é a neoplasia maligna mais comum na SC (FITZGERALD, M. G. et al., 1998) apresentando uma penetrância estimada de 25% a 50%, com tendência a ocorrer em idade jovem (PILARSKI et al., 2013; STARINK et al., 1986; TAN et al., 2012). Todavia, estudos mais recentes tem relatado uma penetrância ainda maior, variando de 77% a 85% (BUBIEN et al., 2013; RIEGERT-JOHNSON et al., 2010; TAN et al., 2012).

O diagnóstico presuntivo da SC é baseado em achados clínicos, contudo o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido quando uma mutação patogênica é identificada no gene *PTEN* (ENG, 2014). Os critérios para diagnóstico clínico da síndrome de Cowden foram revisados por Pilarski et al. (2013) e incluem critérios maiores (ex: macrocefalia, câncer de mama, carcinoma folicular de tireoide, hamartomas gastrointestinais) e critérios menores (ex: autismo, retardo mental, carcinoma de células renais).

A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma condição rara, com uma prevalência estimada de 1 para 8000 a 1 para 200.000 nascimentos (LINDOR et al., 2008). A síndrome é causada por mutações no gene *STK11* e possui padrão de herança autossômico dominante (LINDOR et al., 2008). Caracteriza-se por máculas mucocutâneas pigmentadas, pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal e predisposição a neoplasias intestinais, câncer de mama e câncer de ovário não-epitelial (LINDOR et al., 2008; VAN LIER et al., 2010; MCGARRITY et al., 2013). O risco de câncer de mama ao longo da vida é de aproximadamente 55%, com uma idade média ao diagnóstico de 37 anos (BEGGS et al., 2010; GIARDIELLO et al., 2000).

A síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) está associada a mutações germinativas no gene da E-cadherina (*CDH1*) e possui padrão de herança autossômico dominante (FITZGERALD et al., 2010). A síndrome caracteriza-se por um risco elevado para

câncer de estômago do tipo difuso (também conhecido como “de células em anel de sinete”), além de uma incidência maior de carcinoma lobular de mama (VAN DER POST et al., 2015). Uma mulher portadora de mutação em *CDH1* tem um risco estimado de desenvolver câncer de mama de 42-60% até a idade de 80 anos (FITZGERALD et al., 2010; VAN DER POST et al., 2015).

Outras condições genéticas associadas com aumento do risco de câncer de mama incluem mutações nos genes *CHEK2*, *PALB2* e *ATM*. Mutações em *CHEK2* são encontradas em até 5% dos pacientes com história sugestiva de câncer de mama hereditário e sem mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* (WALSH et al., 2006). O risco de desenvolver câncer de mama entre portadores de mutações em *CHEK2* é considerado moderado, variando de 20 a 44%, dependendo da história familiar (CYBULSKI et al., 2011). Mutações monoalélicas em *PALB2* têm sido encontradas em 2,4% a 3,4% das famílias com história significativa de câncer de mama (ANTONIOU et al., 2014; CASADEI et al., 2011). A presença de uma mutação em *PALB2* confere um risco de desenvolver câncer de mama até os 70 anos que varia de 30% a 58%, dependendo da história familiar (ANTONIOU et al., 2014). Mutações no gene *ATM* também podem aumentar o risco de câncer de mama. A frequência dessas mutações em heterozigose na população em geral é relativamente comum, com uma prevalência estimada de 0,2 a 1% (EASTON, 1994). Mulheres com mutações monoalélicas no gene *ATM* apresentam um risco moderado de câncer de mama, o qual é estimado em duas a quatro vezes o risco populacional (THOMPSON et al., 2005; GATTI, 2010).

2.2 ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM CANCER

O aconselhamento genético em câncer surge como uma prática clínica especializada que envolve conhecimentos de genética, oncologia e habilidade para aconselhamento de

pacientes e famílias exigindo do profissional de saúde mais tempo do que a maioria dos outros serviços clínicos (WEITZEL et al., 2011).

O aconselhamento genético em câncer pode ser definido como o processo de identificar e aconselhar indivíduos com risco aumentado de desenvolver câncer, distinguindo aqueles com alto risco (síndrome de câncer hereditário altamente penetrante), com risco moderadamente elevado (etiologia multifatorial ou alelo de baixa penetrância) e com risco dentro da média populacional (TREPANIER et al., 2004). Através da combinação da análise do heredograma, testes genéticos, modelos de risco, exames bioquímicos e de imagem e, algumas vezes, considerações sobre alterações no exame físico, potenciais síndromes de câncer hereditário são identificadas e o risco de câncer é quantificado para pacientes e familiares. A informação é então usada para desenvolver um plano de manejo para rastreamento de câncer, prevenção e redução de risco, assim como a notificação de membros da família em risco (BERLINER et al., 2013; PAGON, 2005; TREPANIER et al., 2004). Também é parte fundamental do aconselhamento genético o esclarecimento a respeito das vantagens e desvantagens de um teste genético e as potenciais implicações do resultado para o paciente e a família, permitindo uma decisão esclarecida quanto à realização ou não de um determinado teste (BERLINER et al., 2013; PAGON, 2005; STOPFER, 2000). Outro aspecto importante do aconselhamento genético é a educação acerca das síndromes de câncer hereditário e o auxílio para enfrentar as respostas psicológicas que podem ocorrer em famílias com risco aumentado para câncer (RILEY et al., 2012; TREPANIER et al., 2004).

Sobre o aconselhamento genético em câncer, Matloff e Bonadies (2011, p 1612-1613) consideram:

O aconselhamento genético em câncer difere do aconselhamento genético "tradicional" de várias maneiras. Pacientes que procuram aconselhamento genético em câncer raramente estão preocupados com decisões reprodutivas, que são muitas vezes o foco principal no aconselhamento genético "tradicional"; em vez disso, estão buscando informações sobre as chances – suas e de parentes – de desenvolver câncer. Além disso, os riscos calculados não são absolutos, mas se alteram ao longo do tempo, à medida que as histórias familiar e pessoal se modificam e o paciente envelhece. As opções de redução de risco disponíveis frequentemente são radicais

(por exemplo, a quimioprevenção ou cirurgia profilática) e não são apropriadas para todos pacientes e para todas as idades. O acompanhamento e o manejo devem ser ajustados para a idade do paciente, desejo reprodutivo, status menopausal, categoria de risco, acesso a programas de rastreamento e preferências pessoais, as quais provavelmente modificarão ao longo da vida do paciente.¹

2.2.1 Critérios de encaminhamento para avaliação genética/aconselhamento genético

O encaminhamento para consulta de aconselhamento genético é apropriado para pacientes cuja história pessoal/familiar sugere um risco aumentado para desenvolvimento de câncer (RILEY et al., 2012). Várias diretrizes foram desenvolvidas para auxiliar os profissionais de saúde a identificar estes pacientes. Algumas delas são dirigidas para indivíduos atendidos dentro da atenção primária, enquanto outras visam pacientes já diagnosticados com câncer.

O *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) publica semestralmente diretrizes com critérios de encaminhamento para avaliação genética e teste genético dentro do cenário de cuidados oncológicos (NCCN, 2015). Esses critérios são bastante abrangentes e contemplam as síndromes HBOC, SLF, SC e a CGDH (APÊNDICE C).

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) possui diretrizes de manejo clínico para gineco-obstetras em relação à Síndrome HBOC. Essas diretrizes estabelecem que a avaliação do risco de câncer deve fazer parte da rotina de obstetras e ginecologistas, sendo o encaminhamento para aconselhamento genético recomendado para as mulheres com um risco maior do que 20 a 25% de serem portadoras da Síndrome HBOC. Neste grupo de risco estão: mulheres com câncer de mama e ovário, mulheres com câncer de mama e um familiar próximo com câncer de ovário ou câncer de mama pré-menopausa, mulheres de ancestralidade judaica Ashkenazi com câncer de ovário ou câncer de mama em idade ≤ 40 anos, mulheres com câncer de mama com idade ≤ 50 anos e com familiar próximo com câncer de mama masculino ou câncer de ovário. Todavia, essas diretrizes ponderam que

¹ Tradução do autor deste estudo

mulheres com risco maior do que 5% a 10% também poderiam se beneficiar de aconselhamento genético (ACOG, 2009).

A *Society of Gynecologic Oncologists* (SGO), nos Estados Unidos da América (EUA), atualizou recentemente suas recomendações sobre avaliação de risco para síndromes hereditárias de câncer relacionadas com câncer ginecológico. Os critérios adotados permitem a identificação de mulheres em risco para Síndrome HBOC com ou sem história pessoal de câncer. Entre esses critérios estão a história pessoal ou familiar de câncer de mama e ovário, a história familiar de câncer de próstata e câncer de pâncreas, além de condições como a presença de câncer de mama com histologia triplo negativo e a presença de dois ou mais tumores primários de mama em um paciente (LANCASTER et al., 2015).

As diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, se aplicam a indivíduos com história pessoal e/ou familiar de câncer de mama, ovário ou tumores relacionados. Para o nível de atenção primário, os critérios de investigação e encaminhamento incluem fundamentalmente a história familiar de tumores relacionados à Síndrome HBOC (ex: câncer de mama em idade ≤ 40 anos, câncer de mama bilateral, câncer de mama masculino, ancestralidade judaica e câncer de ovário) e alguns critérios mais específicos para identificação da Síndrome de Li-Fraumeni (ex: história familiar de sarcoma antes dos 45 anos, gliomas e carcinoma adrenocortical). Os indivíduos identificados no nível primário devem ser referenciados para o nível de atenção secundário onde critérios adicionais são utilizados para selecionar aqueles que merecem avaliação com serviço especializado de genética; entre esses critérios adicionais, o NICE recomenda o emprego de ferramentas para cálculo da probabilidade de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* tais como o sistema de escore de Manchester e o BOADICEA. Adicionalmente, as diretrizes estabelecem orientações quanto à indicação de teste genético e manejo de indivíduos portadores de mutações nos genes *BRCA* e *TP53*; contudo, a despeito da extensão e complexidade das

diretrizes, não existem critérios específicos para identificação e encaminhamento para aconselhamento genético de indivíduos com história pessoal de câncer (NICE, 2013).

A *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) disponibiliza recomendações para avaliação de risco e aconselhamento genético em tumores relacionados com a Síndrome HBOC (MOYER et al, 2014). Estas recomendações são destinadas aos profissionais de saúde da atenção primária e se aplicam a mulheres assintomáticas, sem história pessoal de câncer. De acordo com USPSTF, os profissionais da atenção primária devem rastrear as mulheres com história familiar de câncer de mama, ovário, tuba uterina ou peritônio através de uma das diversas ferramentas desenhadas para identificar famílias com risco aumentado para mutações em *BRCA1* e *BRCA2* (MOYER et al 2014). Dentre as ferramentas disponíveis, o USPSTF destaca o questionário FHS-7 (ASHTON-PROLLA et al., 2009) e o “*Referral Screening Tool*” (BELLCROSS et al., 2009) devido à simplicidade e a rapidez para administrá-los. Mulheres com rastreamento positivo devem ser encaminhadas para aconselhamento genético e, se indicado, teste genético (MOYER et al., 2014).

O *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMGG) e a *National Society of Genetic Counselors* (NSGC) publicaram recentemente uma diretriz conjunta com critérios de encaminhamento para avaliação de câncer hereditário. Esses critérios são apresentados em dois formatos: (1) tabelas com listas de tumores junto dos quais estão descritas condições que, se preenchidas pelo paciente ou por um familiar de 1º grau, indicam encaminhamento para avaliação genética; (2) uma lista alfabética com as síndromes, incluindo uma breve síntese de cada uma delas e o racional dos critérios de encaminhamento selecionados. Em relação ao câncer de mama hereditário, estão incluídos critérios para identificação de HBOC, SC, SLF e CGDH (HAMPEL et al., 2015).

2.2.2 Critérios de indicação de teste genético e modelos usados para estimar probabilidade de mutação

De uma maneira geral, um teste genético está bem indicado quando há uma história pessoal ou familiar sugestiva de câncer hereditário, o teste pode ser adequadamente interpretado e o resultado auxiliará no diagnóstico ou no manejo de um paciente ou membro da família (ROBSON et al., 2010).

Em função da crescente complexidade dos testes genéticos e porque o significado de um resultado positivo nem sempre é claro e resultados negativos podem ser falsamente tranquilizadores, é recomendável que todos os pacientes realizem inicialmente aconselhamento genético para determinar se há indicação de teste genético e quais são as opções mais adequadas (BELLCROSS; PAGE; MEANEY-DELMAN, 2012).

Várias ferramentas estão disponíveis para estimar a probabilidade de mutação em um determinado gene associado a câncer hereditário. Modelos como BRCAPRO, BOADICEA, Penn II, tabelas do laboratório Myriad e o sistema de escore de Manchester podem ser utilizados quando existe a suspeita de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2*. Também estão disponíveis modelos de probabilidade para mutações nos genes *PTEN* (TAN et al., 2011) e *TP53* (GONZALEZ et al., 2009). O uso de modelos probabilísticos pode ajudar a discriminar quais indivíduos apresentam um risco maior de serem portadores de mutação em genes de predisposição ao câncer (ASCO, 2003; DE LA HOYA et al., 2003; EUHUS et al., 2002). Contudo, não existe um valor numérico gerado por estes modelos que possa ser usado para determinar a indicação de um teste genético (ASCO, 2003). Além disso, existe uma arte na avaliação de risco em câncer e a decisão de solicitar um teste genético deve ser baseada no julgamento clínico de um profissional de saúde com experiência em câncer hereditário, não em modelos probabilísticos isolados (ASCO, 2003; PETRUCELLI; DALY; FELDMAN,

2013; WEITZEL et al., 2011). Muitos desses modelos podem subestimar a probabilidade de mutações em certas situações como estrutura familiar limitada – definida pela presença de menos do que dois familiares de primeiro ou segundo grau do sexo feminino que tenham alcançado a idade de 45 anos - ou quando existem características tumorais específicas (WEITZEL et al., 2007). Dessa forma, a probabilidade calculada por um modelo deve ser interpretada no contexto global da história pessoal e familiar do paciente (WEITZEL et al., 2011).

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) apresenta recomendações específicas para avaliação e manejo do câncer hereditário/familiar de mama e ovário (NCCN, 2015). As companhias de seguro de saúde nos EUA frequentemente utilizam estas recomendações para decidir quanto à cobertura e reembolso de exames genéticos (WANG et al., 2011). A versão mais atual das diretrizes do NCCN recomenda a realização de teste genético para investigação de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* para indivíduos que possuem pelo menos um dos diversos critérios relacionados com a síndrome HBOC (APÊNDICE E). Em relação à Síndrome de Li-Fraumeni, o NCCN recomenda o teste genético em quatro situações: (1) indivíduos provenientes de famílias com mutação conhecida em *TP53*; (2) preenchimento de critérios para síndrome de Li-Fraumeni clássica; (3) preenchimento dos critérios de Chompret; (4) câncer de mama em idade ≤ 35 anos. Adicionalmente, o NCCN propõem critérios para realização de teste genético em indivíduos em risco para síndrome de Cowden (NCCN, 2015).

Por fim, o NICE recomenda a realização de teste genético em indivíduos com um probabilidade de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* igual ou superior a 10% (NICE, 2013). De acordo com o NICE, os modelos probabilísticos considerados aceitáveis para este cálculo incluem o BOADICEA e o sistema de escore de Manchester (NICE, 2013).

2.3 PREVALÊNCIA DE CRITÉRIOS DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Poucos dados existem sobre a prevalência de indivíduos elegíveis para aconselhamento genético entre pacientes com câncer de mama não selecionados pela história familiar ou idade ao diagnóstico de câncer. Além disso, a heterogeneidade de critérios empregados e a variedade de populações estudadas dificultam a interpretação dos resultados.

Shannon et al. (2002) avaliaram prospectivamente 50 mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama (invasivo ou *in situ*) atendidas de forma consecutiva em um centro clínico multidisciplinar no Hospital Geral de Massachusetts. Um pedigree detalhado, com três gerações foi coletado de cada paciente por um profissional especializado em aconselhamento genético. Foram usados três modelos – BRCAPRO, Myriad II e U-Penn - para calcular a probabilidade de mutação germinativa em *BRCA1* ou *BRCA2*. Seis dentre as 50 mulheres (12%) eram de ancestralidade judaica Ashkenazi. Onze das 50 pacientes (22%) apresentavam probabilidade de mutação nos genes *BRCA* $\geq 10\%$ em pelo menos um dos três modelos empregados e, conseqüentemente, uma consulta de aconselhamento genético que incluísse a discussão sobre teste genético deveria ser oferecida para este grupo de pacientes. Duas pacientes adicionais, embora não incluídas no limiar $\geq 10\%$, também seriam elegíveis para teste genético, uma delas com diagnóstico de câncer de mama aos 25 anos e outra com diagnóstico aos 33 anos e história familiar limitada (SHANNON et al., 2002).

Komata et al. (2009) avaliaram a prevalência de história familiar sugestiva de síndrome HBOC entre mulheres com história pessoal de câncer de mama ou ovário atendidas em seis hospitais de Niigata, Japão. A história familiar (parentes de primeiro e segundo grau) foi coletada através de um questionário auto-aplicável. Foram obtidos dados de 1463 mulheres: 626 com câncer de mama prévio, 289 com câncer de ovário e 548 mulheres sem história pessoal de câncer (grupo controle). Entre as mulheres com câncer de mama, 391

(62%) apresentam idade inferior a 50 anos; 78 (12,5%) possuíam parentes de primeiro grau com câncer de mama ou ovário e 161 (25,7%) apresentavam parentes de segundo grau com câncer de mama ou ovário. A prevalência de mulheres com risco de mutação nos genes *BRCA* $\geq 10\%$, de acordo com as tabelas da Myriad vigentes na época, foi de 7,0% (44/626) para mulheres com história pessoal de câncer de mama e 8,7% (25/289) para mulheres com câncer de ovário (KOMATA et al.; 2009).

Febbraro et al. (2015) avaliaram a aderência às recomendações do NCCN quanto ao encaminhamento para avaliação genética em uma população de mulheres com câncer de ovário, tuba uterina, peritônio, endométrio ou mama (carcinoma invasivo ou *in situ*) atendidas no *Women and Infants Hospital*, na Universidade de Brown. A partir de um banco de dados de registro tumoral, 3032 mulheres com carcinoma mamário foram identificadas; 901 (29,7%) preenchiam o critério do NCCN “câncer de mama ≤ 50 anos” e, portanto, apresentavam indicação de encaminhamento para avaliação genética. Destas, 107 (34,1%) foram referendadas para avaliação genética, das quais 83 (77,6%) compareceram para consulta e 79 (95,2%) realizaram teste genético. Foram detectadas mutações em 12 (16%) pacientes com câncer de mama, sendo 11 mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* e uma mutação em *TP53*. (FEBBRARO et al., 2015)

Dominguez et al. (2005) revisaram a história familiar de câncer de todas as mulheres com diagnóstico prévio de câncer de ovário ou mama que compareciam para realizar mamografia no *Avon Comprehensive Breast Evaluation Center* no Hospital Geral de Massachusetts, durante um período consecutivo de 37 semanas. Os dados foram coletados prospectivamente através de um questionário auto-aplicável que incluía informações a respeito da história pessoal de câncer, história familiar de câncer de mama ou ovário, idade ao diagnóstico do câncer e ancestralidade judaica Ashkenazi. No total, foram identificadas 1619 mulheres com câncer de mama prévio, destas 671 (41,4%) com idade ao diagnóstico ≤ 50

anos, 82 (5,1%) com câncer de mama bilateral e 8 (0,5%) com câncer de mama e ovário. Através das tabelas da Myriad, os autores encontram 311 (19,2%) mulheres com probabilidade de mutação em *BRCA 1* ou *BRCA2* $\geq 10\%$. Quando consideradas somente as mulheres de ancestralidade judaica Ashkenazi (n=118), 42,4% apresentam um probabilidade de mutação $\geq 10\%$ nesses genes (DOMINGUEZ et al., 2005).

Wood et al. (2014) avaliaram a qualidade da coleta da historia familiar de câncer e as práticas de aconselhamento genético e teste genético entre 212 oncologistas nos Estados Unidos da América. No total, 10,466 prontuários de pacientes com câncer de mama ou cólon foram revisados quanto ao preenchimento de critérios para encaminhamento para aconselhamento genético. Para este estudo, foi utilizada um lista resumida de critérios elaborada a partir dos consensos da ASCO, NCCN e USPSTF. Entre os pacientes com câncer de mama (n = 6.569), 23,7% (n= 1556) preenchem pelo menos um critério para aconselhamento genético. Destes, 52,2% foram referenciados para avaliação (WOOD et al., 2014).

Koumpis et al. (2011) avaliaram a prevalência de 6 mutações comuns e duas grandes deleções em *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com câncer de mama, não selecionadas pela história familiar e atendidas em um Hospital público de Atenas. As pacientes foram identificadas através de registros dos serviços de patologia e cirurgia, sendo excluídas as pacientes com diagnostico acima dos 80 anos (n=50). Todas as 127 mulheres com câncer de mama que participaram do estudo foram entrevistadas pessoalmente para coleta da historia familiar de câncer, sobretudo câncer de mama e ovário. No total, 21 (16%) foram diagnosticadas com idade < 40 anos e em 62 (49%) o diagnóstico ocorreu antes dos 50 anos; 17 (13%) apresentavam historia familiar de câncer de mama ou ovário e 13 (10%) possuíam um familiar de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama ou ovário. A prevalência

das mutações estudadas foi 4.7% para a população do estudo e 9,5% para as o subgrupo de mulheres com câncer de mama antes dos 40 anos (KOUMPIIS et al., 2011).

La verde et al. (2015) desenvolveram um projeto com objetivo de racionalizar o acesso a serviços de aconselhamento genético em câncer. Oncologistas de dois hospitais públicos de Milão foram treinados para identificar pacientes com câncer de mama com história pessoal ou familiar sugestiva de câncer de mama hereditário. Os critérios de encaminhamento adotados no estudo sobrepujam em parte os critérios de teste genético para mutações em *BRCA1* e *BRCA2* propostos pelo NCCN, porém com limiares de idade ainda mais restritos. Entre julho de 2010 e fevereiro de 2012, 478 pacientes consecutivos com câncer de mama compareceram para primeira consulta com oncologista em um dos hospitais participantes. Destes pacientes, 419 (87.7%) participaram do projeto e foram entrevistados por um oncologista treinado, enquanto 55 pacientes (12.3%) foram excluídos pelas seguintes razões: recusa em assentir com o termo de consentimento, dificuldade de acesso, buscavam apenas uma segunda opinião ou doença metastática ao diagnóstico. No total, 61 dos 419 pacientes (14,5%) foram considerados elegíveis para aconselhamento genético e encaminhados para avaliação com geneticista, de acordo com os critérios empregados pelo estudo. Dentre os pacientes referenciados, 52 compareceram à consulta e todos apresentavam indicação de pesquisa de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* de acordo com a avaliação do geneticista, sendo identificadas sete (14.9%) mutações patogênicas entre os 47 pacientes que realizaram o teste. Os autores concluíram que o rastreamento inicial realizado por oncologistas com treinamento em câncer hereditário resultaria em uma significativa redução da demanda de atendimentos na unidade de genética do Instituto Nacional do câncer de Milão e, dessa forma, permitiria uma otimização de tempo e recursos (LA VERDE et al., 2015).

Belcross et al. (2013) avaliaram a prevalência de indivíduos que preenchem critérios de encaminhamento para aconselhamento genético, de acordo com as recomendações da

USPSTF. Os autores utilizaram dados de um estudo prévio conduzido pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* no *Henry Ford Health System* em Detroit do qual participaram mulheres com idade ≥ 30 anos e sem história prévia de ooforectomia bilateral ou câncer de ovário. Desta população, 3.307 mulheres foram selecionadas randomicamente para participar do estudo, das quais 2.524 forneceram consentimento e foram entrevistadas. As informações coletadas incluíam história familiar de câncer, idade do diagnóstico, bilateralidade, ancestralidade judaica e encaminhamento prévio pelo profissional da saúde para aconselhamento genético ou teste genético. Do total de participantes, 437 apresentavam história pessoal de câncer de mama. Este subgrupo foi considerado sob a perspectiva de uma hipotética irmã não afetada uma vez que os critérios da USPSTF são dirigidos à atenção primária e aplicáveis a indivíduos sem história pessoal de câncer. Nestas condições, 112 mulheres (25,6%) com câncer de mama prévio preenchiam pelo menos um critério de encaminhamento para aconselhamento genético, porém apenas 41 (36,6%) delas foram referenciadas. Por outro lado, 79,9% das 325 mulheres com câncer de mama sem critérios para aconselhamento foram encaminhadas para avaliação genética (BELLACROSS et al., 2013).

Palmero et al. (2009) estudaram a prevalência de fenótipos de câncer de mama hereditário em mulheres sem história pessoal de câncer atendidas dentro do programa saúde da família (PSF) em sete áreas carentes de Porto Alegre (RS). Um instrumento com sete questões (FHS-7) sobre a história familiar de câncer de mama e outros tumores foi aplicado em 9218 mulheres pertencentes a esta coorte. No total, 13,9% (1286) responderam positivamente a pelo menos uma das questões do questionário e foram convidadas a participar do estudo. Destas, 902 mulheres de 829 famílias compareceram para consulta de aconselhamento genético, 214 (23,7%) apresentavam pedigrees sugestivos de uma síndrome de predisposição para câncer de mama. A análise dos heredogramas revelou que 122 (66,7%)

famílias preenchiam critérios para Síndrome de Li-Fraumeni-*like*, sendo que 13 satisfaziam os critérios de Birch e 119, os critérios de Eeles. A presença de heredograma sugestivo de Síndrome HBOC foi observada em 65 (35,5%) famílias. Neste subgrupo, a probabilidade média de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2*, de acordo com modelo Penn II, foi de 21,9% \pm 13,9%. Os autores concluíram que 6,2% das mulheres preenchiam critérios para pelo menos uma das síndromes mais comuns de câncer de mama hereditário: HBOC, Li-Fraumeni e Câncer de mama e cólon hereditário (HBOC) (PALMERO et al., 2009), em consonância com resultados encontrados em estudos de base populacional realizados em outros países (MCCLAIN et al., 2008; ORLANDO et al., 2014).

2.4 CANCER DE MAMA HEREDITÁRIO NO BRASIL

No Brasil ainda são insuficientes as ações governamentais que objetivem a identificação, orientação e acompanhamento de indivíduos e famílias de alto risco para câncer hereditário (BRASIL, 2009; PALMERO et al.; 2007). Além disso, os serviços de genética médica da rede pública estão concentrados em poucos hospitais de ensino das grandes cidades e os testes genéticos *per se* não são cobertos pelo SUS (PALMERO et al., 2009).

Dados específicos sobre a estatística do câncer de mama hereditário no Brasil não estão disponíveis, contudo o Ministério da Saúde estima em 2400 a 4800 o número de casos novos de câncer de mama diretamente relacionados com síndromes de câncer hereditário (HOROVITZ et al., 2013).

Em relação à prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* no Brasil, os dados ainda são limitados (SILVA et al., 2014). Dependendo dos critérios de seleção utilizados e da metodologia empregada, as frequências relatadas nos estudos variam de 2,3 a 22% (CARRARO et al., 2013; DUFLOTH et al., 2005; ESTEVES et al., 2009; EWALD et al.,

2011; GOMES et al., 2007; LOURENÇO et al., 2004; SILVA et al., 2014). Lourenço et al. (2004), através do sequenciamento completo de *BRCA1*, encontram uma prevalência de 15% de mutações germinativas neste gene entre 47 mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama ou ovário e com alto risco para Síndrome HBOC (LOURENÇO et al., 2004). Dufloth et al. (2005), em estudo realizado em Campinas, detectaram 13% de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* entre 31 mulheres com história familiar de câncer de mama e ovário. Neste estudo, foram analisados apenas os exons 2, 3, 5, 11 e 20 do gene *BRCA1* e os exons 10 e 11 do gene *BRCA2* (DUFLOTH et al., 2005). Gomes et al. (2007) investigaram a presença de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* em 402 mulheres no Rio de Janeiro com diagnóstico prévio de câncer de mama e não selecionadas pela história familiar. Todas pacientes eram avaliadas quanto a presença de quatro alterações comuns (*BRCA1* 185delAG, 5382insC, éxon-13 6-kb duplicação; *BRCA2* 6174delT) e através do teste da proteína truncada (TPT) para o éxon 11 do *BRCA1* e exons 10 e 11 do *BRCA2*, sendo o sequenciamento completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2* reservado para pacientes com os testes anteriores negativos e história familiar fortemente sugestiva de HBOC (GOMES et al., 2007). A prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* nesse estudo foi de 2,3% para toda amostra, 5,7% para pacientes com câncer de mama antes dos 40 anos e 6,8% para pacientes com história de câncer em familiar de 1º grau (GOMES et al., 2007). Esteves et al. (2009) investigaram a prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* em 612 casos-índice de famílias de médio e alto risco para Síndrome HBOC, provenientes das cinco regiões do Brasil. O teste da proteína truncada foi utilizado para rastrear o éxon 11 do *BRCA1* e os exons 10 e 11 do *BRCA2* sendo os resultados confirmados pelo sequenciamento do DNA. Com estes critérios, os autores encontraram uma prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* de 3,1% (ESTEVES et al., 2009). Ewald et al. (2011) avaliaram a presença das mutações c.5266dup (5382insC) e c.68_69del (185delAG) em *BRCA1* e c.5946del (6174delT) em *BRCA2* entre 137 pacientes de origem étnica não-

Ashkenazi com história pessoal ou familiar significativa de câncer de mama e/ou ovário, atendidas nos serviços de aconselhamento genético do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do INCA. A mutação c.5266dup (5382insC) em *BRCA1* foi a única detectada, apresentando uma prevalência global de 5%, porém, quando considerados apenas os pacientes com câncer de mama bilateral, a prevalência foi de 11,7% (EWALD et al., 2011). Carraro et al. (2013), no intuito de avaliar o perfil do câncer de mama precoce no Brasil, realizaram o sequenciamento completo dos genes *TP53*, *BRCA1* e *BRCA2*, além da investigação da mutação c.1100delC no gene *CHEK2* em uma população de 54 pacientes com câncer de mama em idade inferior a 35 anos recrutados em três centros: Hospital A. C. Camargo (HACC), Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC) e Hospital do Câncer de Barretos (HCB). A prevalência de mutações patogênicas encontradas foi de 20,5% para *BRCA1* ou *BRCA2* e de 1,8% para *TP53* (CARRARO et al., 2013). A presença de mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* se associou de forma significativa com ausência de expressão de receptores hormonais no tecido tumoral e com história familiar positiva para câncer de mama e ovário (CARRARO et al., 2013). A conclusão dos autores salienta a obrigatoriedade de realizar rastreamento para mutações em *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes com câncer de mama precoce no Brasil, especialmente na presença de história familiar positiva e/ou tumores de mama sem expressão de receptores hormonais (CARRARO et al., 2013). Silva et al. (2014) investigaram 120 pacientes com câncer de mama com critérios clínicos para síndrome HBOC no centro de câncer A. C. Camargo, São Paulo. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* foram analisados por sequenciamento completo e *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), enquanto os genes *TP53* e *CHEK2* foram avaliados apenas quanto a presença das mutações p.R337H e c.1100delC, respectivamente (SILVA et al., 2014). A prevalência de mutações patogênicas foi de 26%; destes, 87% (27 casos) apresentavam mutação em *BRCA1* ou

BRCA2, 10% (3 casos) eram portadores da mutação pR337H em *TP53* e 3% (1 caso) apresentava a mutação 1100delC em *CHEK2* (SILVA et al., 2014).

Mutações germinativas em *TP53* são relativamente raras, ocorrendo em cerca de 1:5000 indivíduos, com exceção das regiões sul e sudeste do Brasil onde uma mutação germinativa específica - R337H (c.1010 G_A) - ocorre numa taxa de 1:300; uma prevalência maior que qualquer outra mutação conhecida entre todos os genes de predisposição ao câncer já documentados (CUSTODIO et al., 2013; MALKIN et al., 2014). A análise do padrão de tumores nas famílias com mutação pR337H revela todos os achados comuns às SLF e SLF-L, porém com uma penetrância reduzida para câncer aos 30 anos e um risco inferior de desenvolver câncer ao longo da vida (GARRITANO et al., 2010). O efeito fundador da mutação pR337H na população do sul do Brasil foi inicialmente proposto por Pinto et al. (2004), sendo posteriormente corroborado pela análise de Garritano et al. (2010). Desde então, a penetrância desta mutação e sua contribuição na gênese de diversos tumores do espectro da SLF tem sido estudada. Giacomazzi et al. (2014), ao avaliar a presença de mutação pR337H em 815 mulheres diagnosticadas com câncer de mama provenientes principalmente dos estados do RS e SP e não selecionadas pela história familiar, encontraram uma prevalência de 8,6% entre as mulheres com diagnóstico em idade inferior a 55 anos e 12,1% entre aquelas diagnosticadas abaixo dos 45 anos. Por outro lado, Gomes et al. (2012) encontraram uma prevalência da mutação pR337H de 2,3% entre 87 mulheres com diagnóstico de câncer de mama antes dos 40 anos no estado do Rio de Janeiro. Achatz et al. (2007) investigaram a presença de mutações germinativas no gene *TP53* em 45 famílias com história de câncer sugestiva de SLF ou SLF-L tendo encontrado mutações em 13 pacientes, incluindo seis mutações pR337H. O tumor mais comum nestas famílias foi o câncer de mama, presente em 30% dos casos (ACHATZ et al., 2007). Assumpção et al. (2008) investigaram 123 mulheres com câncer de mama em Campinas sendo 45 delas com história familiar de

câncer de mama e 78 casos esporádicos. Três pacientes apresentavam a mutação pR337H (prevalência de 2,4%), todas com câncer diagnosticado na pré-menopausa (ASSUMPCAO et al., 2008). Cury, Ferraz e Silva (2014), em estudo realizado no serviço de aconselhamento genético em câncer do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, encontram uma prevalência de 7,1% para a mutação pR337H entre 28 mulheres com câncer de mama que preenchiam critérios para síndrome HBOC e, no entanto, não apresentavam mutações patogênicas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*.

3 JUSTIFICATIVA

A identificação de pacientes com câncer de mama em risco de câncer hereditário é fundamental uma vez que esses indivíduos e seus familiares podem se beneficiar de medidas de rastreamento intensivo, quimioprevenção e cirurgias profiláticas. Este conjunto de procedimentos possibilita o diagnóstico precoce do câncer e pode reduzir o risco de desenvolvimento de tumores modificando a história natural da doença.

A realização deste projeto de pesquisa se justifica pela necessidade de conhecer o perfil dos pacientes diagnosticados com câncer de mama no HUSM possibilitando acessar as indicações de avaliação genética. Estes dados são fundamentais, pois permitirão: (I) o conhecimento do volume de pacientes que necessitariam de avaliação genética e, eventualmente, de testes genéticos; (II) a conscientização da comunidade médica local acerca da proporção de pacientes com risco de apresentar uma síndrome de câncer hereditário e que não estão sendo investigados; (III) a sugestão, a partir dos critérios de avaliação genética mais prevalentes, de um questionário fácil e rápido de ser aplicado por oncologistas e mastologistas em todos pacientes com câncer de mama, no intuito de identificar aqueles em risco de câncer hereditário.

4 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a necessidade de avaliação genética entre pacientes com câncer de mama tratados no Hospital Universitário de Santa Maria.

Objetivos específicos

1) Determinar a proporção de pacientes com câncer de mama que preenchem critérios para avaliação genética.

2) Avaliar a habilidade de um questionário simples em identificar os pacientes com câncer de mama que necessitariam avaliação genética.

3) Determinar entre os pacientes com critérios para avaliação genética quais apresentam indicação de realizar teste genético.

4) Determinar, entre os pacientes com indicação de teste para pesquisa de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, a probabilidade de mutações nestes genes.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Foi conduzido um estudo descritivo e transversal em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama atendidos junto ao serviço de oncologia do HUSM. A seleção de pacientes para o estudo foi realizada a partir dos dados de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) para tratamento hormonal ou quimioterápico do carcinoma mamário no HUSM em 2014. Os pacientes eram considerados elegíveis caso preenchessem todos os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de câncer de mama invasor documentado; início de tratamento oncológico no HUSM durante o ano de 2014; Idade ≥ 18 anos; ser alfabetizado e concordar a participar do estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo pacientes com quadro demencial ou outra condição neurológica que impossibilitasse a coleta da história familiar de câncer. Também foram considerados inelegíveis pacientes com diagnóstico exclusivo de carcinoma de mama *in situ*, sem história pessoal atual ou prévia de carcinoma mamário invasivo.

5.2 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS

Entre os meses de abril e outubro de 2015, os pacientes potencialmente elegíveis foram convidados a participar do estudo. A participação na pesquisa consistia na realização de uma consulta médica para realização de exame físico dirigido e entrevista, sendo as informações registradas em um formulário de coleta de dados desenvolvido pelos autores (APÊNDICE B). As consultas foram realizadas em consultório médico junto ao serviço de

quimioterapia do HUSM. O mesmo pesquisador (JPFS) entrevistou e examinou todos os participantes do estudo.

Preferencialmente, os pacientes eram convidados a participar do estudo na ocasião da consulta com o oncologista assistente. Todavia, os pacientes sem consultas agendadas no período de coleta de dados poderiam ser contatados por telefone para marcação de entrevista. Nestes casos, duas tentativas de contato em dias diferentes eram feitas, sendo deixado recado em secretária eletrônica caso o paciente não atendesse a chamada telefônica. Os pacientes que faltassem à consulta de avaliação poderiam remarcar-la até outubro de 2015.

A coleta de dados durante a consulta era realizada da seguinte forma: (1) primeiramente o questionário FHS-7 era aplicado; (2) realizava-se a coleta de dados demográficos, hormonais e reprodutivos e o exame físico dirigido; (3) a história familiar de câncer – incluindo três gerações - era verificada e o heredograma registrado para posterior análise.

Para avaliar a indicação de encaminhamento para avaliação genética foram utilizados os critérios descritos nas diretrizes do NCCN (2015) para pacientes com história pessoal de câncer de mama (APENDICE C) e o questionário FHS-7 (ASHTON-PROLLA et al., 2009). Este questionário baseia-se em achados associados com aumento da probabilidade de mutações em *BRCA*, porém também inclui uma questão sobre história familiar de câncer de cólon (ASHTON-PROLLA et al., 2009). Para responder o questionário deve-se considerar a história materna e paterna de câncer em familiares de primeiro, segundo e terceiro grau. O questionário FHS-7 foi escolhido devido à facilidade de aplicação e por ter sido validado em população brasileira previamente (ASHTON-PROLLA et al., 2009). Porém, como ele foi originalmente desenhado para identificação de câncer de mama familiar dentro do contexto da atenção primária, adaptações foram necessárias para utilizá-lo em nosso estudo (APENDICE

D). De forma semelhante, outros autores adaptaram critérios para permitir o emprego na atenção secundária. (BELLCROSS et al., 2013; MCCLAIN et al., 2008)

Os pacientes que apresentassem pelo menos um dos critérios de avaliação genética contemplados nas diretrizes do NCCN (APENDICE C) eram analisados quanto à indicação de realizar teste genético para pesquisa de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* (APÊNDICE E), *TP53* e *PTEN*, conforme as recomendações para teste genético presentes nesta mesma diretriz (NCCN, 2015). Os pacientes com indicação de teste para *BRCA 1* e *BRCA2* tiveram a probabilidade de mutações nestes genes estimada através de quatro modelos: BOADICEA (LANCASTER et al., 2015), Penn 2 (UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, 2015), sistema de escore de Manchester (EVANS et al., 2004) e tabelas da Myriad (MYRIAD GENETIC LABORATORIES, 2010)

5.3 ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva dos dados demográficos, antropométricos, reprodutivos/hormonais e histológicos, assim como o cálculo da prevalência dos critérios de avaliação genética foram realizados utilizando-se o software SPSS 17.0. Macrocefalia e microcefalia foram definidas como uma circunferência cefálica \geq ao percentil 97 e \leq ao percentil 3, respectivamente, de acordo com valores de referência ajustados para a altura, conforme proposto por Bushby et al. (1992). A sensibilidade e a especificidade do questionário FHS-7 foram calculadas admitindo as diretrizes do NCCN como padrão-ouro para identificar os pacientes com indicação de aconselhamento. Para a determinação do intervalo de confiança, foi empregado o método de escore de Wilson sem correção de continuidade (JULIOUS, 2005). A mesma metodologia foi empregada para avaliar a sensibilidade e a especificidade de uma forma modificada do questionário FHS-7 (denominada doravante “mod-FHS-7”) contendo apenas as primeiras seis

perguntas do instrumento. Uma vez que a sétima pergunta do questionário FHS-7 destina-se à identificação de portadores de mutações no gene *CHEK2* (relacionadas à Síndrome de Câncer de Mama e Colón Hereditário), sua exclusão poderia melhorar a especificidade do questionário FHS-7 ao aproximá-lo das diretrizes do NCCN, as quais não foram concebidas para identificar esses indivíduos (NCCN, 2015).

5.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O Estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria em 11/03/2015 (CAAE: 42393215.4.0000.5346). Todos os participantes foram esclarecidos sobre o protocolo de estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) previamente à coleta de dados. Todos pacientes com indicação de avaliação genética identificados na pesquisa foram encaminhados para agendar consulta no serviço de genética médica do HCPA, sendo este agendamento realizado via secretaria estadual de saúde através da rede básica de saúde. Para preservar a privacidade dos participantes do estudo, somente os pesquisadores tiveram acesso às informações obtidas através dos formulários de coleta de dados (APÊNDICE B). Com o término desta pesquisa, estes formulários serão mantidos na sala de reuniões do serviço hemato-oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria, prédio 22, campus UFSM, Av. Roraima nº 1000, Santa Maria/RS, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade dos pesquisadores. Após este período, os dados serão destruídos.

6 RESULTADOS

Dos 129 pacientes com diagnóstico de câncer de mama que iniciaram tratamento no Hospital Universitário de Santa Maria no ano de 2014, seis (4,65%) não tinham consulta oncológica marcada no período da coleta de dados (ou não compareceram a esta consulta) e não foi possível contato telefônico, três (2,32%) faleceram logo após o diagnóstico, três (2,32%) se recusaram a participar do estudo ou faltaram a pelos menos duas entrevistas agendadas, e três (2,32%) não preenchiam os critérios de inclusão devido à presença de condições neurológicas incapacitantes (demência, retardo mental ou seqüela de acidente vascular encefálico). Assim, a amostra final foi composta por 114 pacientes (taxa de resposta de 88,38%).

A descrição da amostra em relação aos dados demográficos e antropométricos está detalhada na tabela 1. Fundamentalmente, a amostra foi constituída por indivíduos do sexo feminino (98,2%), brancos (86%) e procedentes de Santa Maria (40%). A média de idade ao diagnóstico de câncer de mama foi de 56,3 anos, sendo que 32,5% dos pacientes foram diagnosticados em idade inferior a 50 anos. Tabagismo prévio ou atual foi declarado por 48,2% dos pacientes, enquanto 43% apresentavam sobrepeso e 24,6% eram obesos. Nenhum indivíduo apresentava macrocefalia ou lesões de pele/mucosa características da Síndrome de Cowden ou da Síndrome de Peutz-Jeghers. Da mesma forma, a ancestralidade judaica Ashkenazi não foi reconhecida por nenhum paciente.

Os dados reprodutivos e hormonais estão expostos na tabela 2. Dentre as 112 mulheres participantes do estudo, 40 (35,7%) foram diagnosticadas com câncer de mama antes da menopausa e 11,6% eram nulíparas. Entre as mulheres que tiveram filhos, 15,1% apresentavam uma idade superior a 30 anos ao nascimento do primeiro filho.

As características histológicas dos tumores estão descritas na tabela 3. Em relação aos

receptores hormonais, a expressão de estrogênio estava presente em 83,3% dos tumores, enquanto a expressão de progesterona foi observada em 66,7% dos casos. No total 25,4% dos tumores hiperexpressavam o receptor HER2. O subtipo “luminal A” foi o mais prevalente (37,7% dos casos) enquanto o “triplo negativo” foi o mais raro (5,3%).

A prevalência de pacientes com indicação de avaliação genética de acordo com as diretrizes do NCCN, questionário FHS-7 e mod-FHS-7 foi de 57% (65 pacientes), 57,9% (66 pacientes) e 50,9% (58 pacientes), respectivamente. A sensibilidade e especificidade dos questionários FHS-7 e mod-FHS-7 em relação às diretrizes do NCCN estão apresentadas na tabela 4. Os critérios mais frequentes para indicar avaliação genética foram o diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 50 anos (37 pacientes) e a presença de história familiar de câncer de mama ≤ 50 anos (21 pacientes). Entre os indivíduos com indicação de avaliação genética de acordo com o NCCN, 48 apresentam um desses critérios ou os dois simultaneamente, enquanto que apenas 13 pacientes apresentavam história familiar de câncer de mama ou ovário em parentes de 1º grau.

Entre os 65 pacientes com indicação de aconselhamento genético de acordo com as diretrizes do NCCN, 52 (80%) apresentaram indicação de teste para mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, enquanto que 4 (6,1%) deveriam ser testados para mutações no gene *TP53*. Considerando-se todos os participantes do estudo, a prevalência de indivíduos com indicação de teste para *BRCA* e *TP53* foi de 45% e 3%, respectivamente. Nenhum paciente preencheu critérios para pesquisa de mutações no gene *PTEN* (Síndrome de Cowden), da mesma forma que não houve suspeita clínica de Síndrome de Peutz-Jeghers ou de Síndrome do Câncer gástrico difuso hereditário entre os participantes do estudo.

Dentre os 52 pacientes com indicação de teste para *BRCA1* e *BRCA2*, 3 (5,7%) apresentavam história familiar limitada e foram excluídos do cálculo da probabilidade de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*. Entre os 49 restantes, uma probabilidade de mutação em

BRCA1 ou *BRCA2* $\geq 10\%$ foi observada em 5 (10,2%), 28 (57,1%), 8 (16,3%) e 7 (14,3%) pacientes de acordo, respectivamente, com os modelos BOADICEA, Penn 2, tabelas da Myriad e sistema de escore de Manchester.

Tabela 1. Dados demográficos e antropométricos (N= 114)

Variáveis	n	Mediana (min/máx)	%	Média (DP)
Sexo				
Masculino	2		1,8	
Feminino	112		98,2	
Idade ao diagnóstico de câncer				
		56 (29-87)		56,3 (12)
≤ 40 anos	9		7,9	
≤ 50 anos	37		32,5	
Procedência				
Santa Maria	46		40,4	
Outros municípios	68		59,6	
Cor (auto-denominada)				
Branca	98		86	
Preta	1		0,9	
Parda	15		13,2	
Tabagismo				
Não	59		51,8	
Sim	55		48,2	
Carga tabágica (anos/maço)		10 (0,4 a 120)		16,5 (21,6)
Etilismo				
> 3 drinques/semana*	4		3,5	
≤ 3 drinques/ semana	32		28,1	
Não etilista	78		68,4	
Índice de Massa Corporal (Kg/m²)				
Baixo peso (< 18,5)	1		0,9	
Normal (≥ 18,5 a 24,9)	36		31,6	
Sobrepeso (≥ 25,0 a 29,9)	49		43	
Obesidade (≥ 30,0)	28		24,6	
Perímetro cefálico				
Normocefalia	112		98,2	
Macrocefalia	0		0	
Microcefalia	2		1,7	

* 1 drinque contém 14 gramas de álcool puro, equivalente a aproximadamente 150 ml de vinho ou 355ml de cerveja.

Tabela 2. Dados hormonais e reprodutivos (N= 112)

Variáveis	n	Mediana (min/max)	%	Média (DP)
Menarca		13 (9-18)		12,8 (1,5)
Diagnóstico na pré-menopausa	40		35,7	
Diagnóstico na pós-menopausa	72		64,3	
Idade da menopausa		49 (28-56)		48,1 (4,9)
Sem reposição hormonal	46		64	
Com reposição hormonal	26		36	
Número de meses da RH		30 (1-240)		51,5 (63,8)
Mulheres com ≥ 1 filho	99		88,4	
Idade ao nascimento do 1º filho		22 (13-38)		23,1 (5,3)
1ª gestação ≥ 30 anos	15		15,1	
Não amamentaram	16		16,17	
Amamentaram	83		83,83	
Meses de aleitamento materno		12 (0,5-144)		22,9 (26,5)
Amamentaram < 6 meses	36		43,37	
Nulíparas	13		11,6	

Tabela 3. Características histológicas dos tumores (N=114)

Variáveis	n	%
Histologia		
CDI	100	87,7
CLI	10	8,8
Misto (CDI + CLI)	3	2,6
Tubular	1	0,9
Grau Histológico		
1	21	18,4
2	65	57
3	19	16,7
Indeterminado	9	7,9
Receptores de estrogênio		
Positivo	95	83,3
Negativo	19	16,7
Receptores de progesterona		
Positivo	76	66,7
Negativo	38	33,3
Hiperexpressão de HER2		
Presente	29	25,4
Ausente	79	69,3
Indeterminada	6	5,3
Ki-67		
< 15%	59	51,7
≥ 15%	53	46,5
Indeterminado	2	1,7
Tumor multicêntrico/bilateral		
Presente	6	5,3
Ausente	108	94,7
Subtipo		
Luminal A	43	37,7
Luminal B	28	24,6
Luminal B HER2	18	15,8
HER2 hiperexpresso	11	9,6
Triplo negativo	6	5,3
Indeterminado	8	7

CDI: carcinoma ductal invasor. CLI: carcinoma lobular invasor

Tabela 4. Habilidade do questionários FHS-7 e mod-FHS7 para identificar pacientes com indicação de avaliação genética de acordo com as diretrizes do NCCN

	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
FHS-7	0,908	0,813 - 0,957	0,857	0,733 - 0,929
mod-FHS-7	0,877	0,775 - 0,936	0,979	0,893 - 0,996

7 DISCUSSÃO

Em um grupo de pacientes com câncer de mama atendidos no HUSM, nós identificamos uma proporção significativa de pacientes com indicação de avaliação genética. No total, dentre os 114 pacientes participantes, 65 (57%) e 66 (57,9%) apresentavam pelo menos um critério de encaminhamento de acordo com as diretrizes do NCCN e o instrumento FHS-7, respectivamente. O instrumento FHS-7 apresentou uma sensibilidade de 90,8% e uma especificidade, 85,7% para identificar pacientes com indicação de aconselhamento genético de acordo com as diretrizes do NCCN. Quando excluída a questão número “7” do instrumento, a sensibilidade caiu para 87,7%, porém a especificidade alcançou 97,9%.

Em nosso estudo, os critérios mais prevalentes para indicação de avaliação genética, de acordo com as diretrizes do NCCN, foram o diagnóstico de câncer de mama em idade ≤ 50 anos (37 pacientes, 56,9%) e a presença de história familiar de câncer de mama em idade ≤ 50 anos (21 pacientes, 32,3%). Considerando-se todos os indivíduos do estudo (N=114), 32,5% (n=37) foram diagnosticados com câncer de mama em idade ≤ 50 anos. Este dado é relevante, pois no Brasil o rastreamento populacional do câncer de mama com mamografia não está contemplado para mulheres nesta faixa etária devendo ser individualizado conforme o risco, o qual depende substancialmente da história familiar – elemento frequentemente negligenciado pelos profissionais da saúde em geral. Além disso, embora o exame clínico das mamas seja recomendado anualmente a partir dos 40 anos de idade, pouco mais da metade das mulheres realizam esta forma de rastreamento regularmente, conforme estudos realizados em cidades gaúchas (DIAS-DA-COSTA et al., 2003; DIAS-DA-COSTA et al., 2007).

Observamos também em nosso estudo que, apesar da proporção elevada de pacientes com indicação de avaliação genética, nenhum paciente ou familiar apresentou ambos os diagnósticos de câncer de mama e ovário (sincrônicos ou metacrônicos) e a prevalência de

familiares de 1º grau com câncer de mama ou ovário, entre aqueles com indicação de avaliação genética, foi baixa (13 pacientes, 20%) indicando a possibilidade de contribuição de fatores ambientais, hormonais e de estilo de vida, principalmente obesidade, tabagismo e nuliparidade, os quais apresentaram prevalências de 43% e 24,5% e 11%, respectivamente (tabelas 1 e 2).

De acordo com os critérios do NCCN, 52 pacientes (45%) apresentavam indicação de teste para mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, quatro pacientes (3,5%) possuíam indicação de teste para mutações em *TP53* (1 preenchia os critérios de Chompret e 3 apresentavam câncer de mama em idade ≤ 35 anos), enquanto nenhum paciente apresentava indicação para pesquisa de mutações no gene *CDHI* (Síndrome de Cowden) ou outros genes associados com câncer de mama, sendo esse resultado justificável pela raridade dessas síndromes e pelo pequeno tamanho da amostra.

Entre os pacientes que, de acordo com as diretrizes do NCCN, apresentavam indicação de pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, a proporção de pacientes com uma probabilidade de mutação nestes genes $\geq 10\%$ variou amplamente de acordo com o modelo empregado, oscilando de 10,2% (modelo BOADICEA) a 57,1 (modelo Penn II). Embora a Sociedade americana de oncologia clínica, desde 2003, não recomende a adoção de um limiar numérico acima do qual estaria indicado o teste genético (ASCO, 2003), alguns países europeus utilizam o limiar de 10% para recomendar o sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2* (VAN HARSSEL et al, 2010). Em nosso estudo, caso fosse adotado esse limiar e caso fossem utilizados os modelos BOADICEA e sistema de escore de Manchester, conforme orientado nas diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2015), apenas oito pacientes necessitaram ser testado para mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, correspondendo a 7% do total de participantes do estudo.

A prevalência de pacientes com indicação de avaliação genética/aconselhamento

genético entre pacientes já diagnosticados com câncer é pouco estudada e os critérios utilizados variam amplamente. Febraro et al. (2015) estudaram a prevalência de critérios do NCCN para encaminhamento para avaliação genética em uma população semelhante a nossa, contudo apenas mulheres foram incluídas na amostra, o carcinoma *in situ* era permitido e somente o critério de encaminhamento do NCCN “história pessoal de câncer de mama ≤ 50 anos” foi utilizado. A prevalência de mulheres com este critério foi de 29.7%, muito próxima à observada no nosso estudo (32,1%). Wood et al. (2014) também avaliaram uma população semelhante a nossa e encontraram uma proporção comparável de mulheres (27,6%) com diagnóstico de câncer de mama em idade < 50 anos. No entanto, a prevalência de pacientes com indicação de aconselhamento genético foi de 23,7%, pois os autores utilizaram uma lista resumida de critérios elaborada a partir dos consensos da ASCO (ROBSON et al. 2010), NCCN (DALY et al., 2010) e USPSTF (NELSON et al, 2005). Esses critérios incluíam, fundamentalmente, câncer de mama ≤ 45 anos, história pessoal de dois primários de mama com o primeiro câncer diagnosticado antes dos 50 anos, história pessoal de câncer de ovário, tuba uterina ou peritônio, história familiar de câncer de mama masculino e a presença dois ou mais familiares com câncer de mama, ovário, tuba uterina ou peritônio. Koumpis et al. (2011), por outro lado, encontram um proporção maior (49%) de câncer de mama em idade < 50 anos em população de mulheres gregas não selecionadas pela história familiar de câncer. Esta proporção foi mais próxima a encontrada em estudo realizado no Japão por Komata et al. (2009), onde 62% das mulheres com câncer de mama foram diagnosticadas antes dos 50 anos. Apesar desta elevada proporção de mulheres jovens, somente 7% dos casos apresentavam risco de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* $\geq 10\%$ de acordo com as tabelas da Myriad; valor idêntico ao observado em nosso estudo.

Shanonn et al. (2002) utilizaram uma população não selecionada de mulheres com câncer de mama provenientes do Hospital Geral de Massachussets para avaliar a prevalência

de câncer hereditário. Diferentemente do nosso estudo, um número significativo de pacientes (12%) apresentava ancestralidade judaica Ashkenazi. Excluindo-se esses pacientes, a prevalência de mulheres com uma probabilidade de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* $\geq 10\%$ de acordo com as tabelas da Myriad foi de 13,6%. Esta prevalência foi corroborada por Dominguez et al. (2005) e representa quase o dobro da observada no nosso estudo (7%). Estes autores estudaram pacientes com câncer de mama também pertencentes ao Hospital Geral de Massachussets, mas selecionadas a partir do serviço de mamografia¹⁸. Através das tabelas da Myriad, 17,4% das mulheres com câncer de mama, excluídas àquelas com ancestralidade judaica Ashkenazi, apresentavam uma probabilidade de mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* $\geq 10\%$ (DOMINGUEZ et al., 2005).

La verde et al. (2015) encontraram uma proporção significativamente menor (14,5%) de pacientes com indicação de aconselhamento genético em uma população não selecionada de mulheres com câncer de mama na Itália. Contudo, os autores utilizaram critérios de encaminhamento bastante restritivos no intuito de racionalizar a utilização dos serviços de oncogenética evitando, assim, uma demanda inapropriadamente alta por estes serviços. Belcross et al. (2009) também identificaram uma proporção menor (26,5%) de mulheres com indicação de aconselhamento genético. Porém, este estudo se distancia do nosso à medida que os autores utilizaram uma adaptação dos critérios da USPSTF para identificar a necessidade de aconselhamento. Esses critérios, embora se assemelhem aos utilizados no instrumento FHS-7, são mais restritivos, pois exigem a presença de no mínimo dois casos de câncer de mama ou ovário na família, com exceção do câncer de mama masculino.

Palmero et al. (2009), de forma similar ao nosso estudo, avaliaram a prevalência de aconselhamento genético em uma população de mulheres do Rio Grande do Sul utilizando o questionário FHS-7. Todavia, os autores avaliaram mulheres atendidas dentro da assistência primária, sem história pessoal de câncer. A prevalência encontrada foi de 13,9% e o critério

mais comum para justificar o encaminhamento foi a presença de familiar com câncer de mama antes dos 50 anos (PALMERO et al., 2009).

Gomes et al. (2007) também avaliaram uma população não selecionada de mulheres brasileiras com câncer de mama. A prevalência de mulheres com câncer de mama antes dos 40 (23%) e 50 anos (66%), assim como a prevalência de pacientes com familiares de 1º grau com câncer de mama ou ovário foram significativamente maiores do que as observadas no nosso estudo (8%, 32% 11%, respectivamente).

Nosso estudo tem o mérito de ser o primeiro no Brasil a avaliar de forma extensa a prevalência de critérios de encaminhamento para avaliação genética em uma população de pacientes em atendimento hospitalar com história pessoal de câncer de mama, não selecionados pela história familiar ou risco de câncer hereditário. Além disso, nós utilizamos todos os critérios propostos pelo NCCN para encaminhamento para avaliação genética. A verificação quanto ao preenchimento desses critérios só é possível através de entrevista com o paciente uma vez que o registro em prontuário da história familiar muitas vezes não é realizado ou é feito de forma parcial. Outro aspecto positivo do estudo foi a utilização de duas ferramentas para analisar a indicação de avaliação genética. Embora as diretrizes do NCCN sejam bastante completas e contenham critérios específicos para pacientes com história prévia de câncer, sua utilização é improvável em um consultório oncológico sobrecarregado e o uso de uma ferramenta de rastreio, simples e rápida como o FSH-7 pode auxiliar significativamente na identificação de pacientes de risco.

Uma possível crítica ao nosso estudo poderia ser feita em relação à precisão dos dados sobre a história familiar de câncer. Como os pacientes eram entrevistados em uma única consulta, na maioria das vezes não foi possível a confirmação, com exames anatomopatológicos ou laudos médicos, dos casos de câncer na família. Apesar de alguns autores terem demonstrado que as mulheres podem fornecer com exatidão informações a

respeito da história de câncer de mama em parentes próximos (KERBER et al., 1997; PARENT et al., 1997) outros encontraram uma acurácia baixa a moderada para relatos sobre a história familiar de câncer (MAI et al., 2011). O uso dos critérios do NCCN como padrão de comparação em nosso estudo também poderia ser objeto de censura. Alguns autores defendem que esses critérios são demasiadamente abrangentes e sua adoção resultaria em um número inapropriadamente elevado de encaminhamentos com pouco benefício para os pacientes (HAMPELL et al., 2015). No entanto, as diretrizes do NCCN possuem a vantagem de serem atualizadas semestralmente, além de serem publicadas em um formato conhecido pela maioria dos oncologistas, contendo as orientações de manejo de forma bastante completa, com algoritmos e com o nível de evidência das recomendações.

8 CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que uma proporção expressiva de pacientes com câncer de mama no HUSM apresenta critérios de aconselhamento genético e teste genético. Através de uma ferramenta simples, rápida e efetiva, a maioria dos pacientes em risco para câncer de mama hereditário foi identificada. Para complementar esses dados é importante a execução de uma nova etapa de investigação que contemple exames para pesquisa de mutações nos genes *BRCA1*, *BRCA2* e *TP53* naqueles indivíduos com indicação de teste genético identificados no estudo. Além disso, novas pesquisas são necessárias para avaliar a reprodutibilidade dos nossos dados em outras populações e em contextos diferentes.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso trabalho demonstrou que a maioria dos pacientes com câncer de mama tratados no HUSM apresenta indicação de aconselhamento genético e uma parcela importante deles necessitaria de testes genéticos. Extrapolando-se estes resultados para o estado do Rio grande dos Sul, seriam cerca de 1800 pacientes com câncer de mama/ano com indicação de avaliação genética somente no SUS. Este número evidencia duas situações: (1) a incapacidade de o único serviço de aconselhamento genético em câncer instalado no estado (serviço de genética médica do HCPA) atender essa demanda, caso todos esses pacientes fossem encaminhados; (2) a perda de oportunidade em relação ao encaminhamento para avaliação genética em câncer, considerando-se que atualmente uma ínfima parcela destes pacientes são encaminhados e efetivamente realizam o aconselhamento genético. Além disso, nosso estudo também demonstrou que a identificação dos pacientes com indicação de avaliação genética pode ser facilitada através do emprego de um questionário simples e rápido, o qual pode ser aplicado por oncologistas, mastologistas ou outros profissionais de saúde da instituição envolvidos no cuidado de pacientes com câncer. Por fim, o encaminhamento de indivíduos em risco para avaliação genética deve fazer parte da rotina de cuidados dos pacientes oncológicos. Embora o foco tradicionalmente tenha sido o tratamento do câncer, existe um papel fundamental na prevenção do câncer através da identificação dos indivíduos com suspeita de câncer hereditário/familiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHATZ, M. I.; Olivier, M.; Le Calvez, F. et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett*, v. 245(1-2), p. 96-102, Jan 8. 2007.

ACOG. Practice Bulletins. Clinical Management for Obstetrician–Gynecologists. Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*, v. 113(4), p. 957-966, Apr. 2009.

ASCO. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*, v. 21(12), p. 2397-2406, Jun 15. 2003.

ANTONIOU, A.; Pharoah, P. D.; Narod, S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, v. 72(5), p. 1117-1130, May. 2003.

ANTONIOU, A. C.; Casadei, S.; Heikkinen, T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*, v. 371(6), p. 497-506, Aug 7. 2014.

ASHTON-PROLLA, P.; Giacomazzi, J.; Schmidt, A. V. et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer*, v. 9, p. 283, 2009.

ASSUMPCAO, J. G.; Seidinger, A. L.; Mastellaro, M. J. et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer*, v. 8, p. 357, 2008.

BASHAM, V. M.; Lipscombe, J. M.; Ward, J. M. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*, v. 4(1), p. R2, 2002.

BEGGS, A. D.; Latchford, A. R.; Vasen, H. F. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*, v. 59(7), p. 975-986, Jul. 2010.

BELLCROSS, C. A.; Leadbetter, S.; Alford, S. H. et al. Prevalence and healthcare actions of women in a large health system with a family history meeting the 2005 USPSTF recommendation for BRCA genetic counseling referral. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 22(4), p. 728-735, Apr. 2013.

BELLCROSS, C. A.; Lemke, A. A.; Pape, L. S. et al. Evaluation of a breast/ovarian cancer genetics referral screening tool in a mammography population. *Genet Med*, v. 11(11), p. 783-789, Nov. 2009.

BELLCROSS, C. A.; Page, P. Z.; Meaney-Delman, D. Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. *Cancer J*, v. 18(4), p. 293-302, Jul-Aug. 2012.

BENNETT, R. L. *The practical guide to the genetic family history*, 2nd. Hoboken, N.J. Wiley-Blackwell. 2010. 355 p.

BERLINER, J. L.; Fay, A. M.; Cummings, S. A. et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns*, v. 22(2), p. 155-163, Apr. 2013.

BIRCH, J. M.; Hartley, A. L.; Tricker, K. J. et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*, v. 54(5), p. 1298-1304, Mar 1. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional, Rio de Janeiro, RJ. INCA. 2009. 229 p.

BUBIEN, V.; Bonnet, F.; Brouste, V. et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*, v. 50(4), p. 255-263, Apr. 2013.

BUSHBY, K. M.; Cole, T.; Matthews, J. N. et al. Centiles for adult head circumference. *Arch Dis Child*, v. 67(10), p. 1286-1287, Oct. 1992.

CARRARO, D. M.; Koike Folgueira, M. A.; Garcia Lisboa, B. C. et al. Comprehensive analysis of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutation and tumor characterization: a portrait of early-onset breast cancer in Brazil. *PLoS One*, v. 8(3), p. e57581, 2013.

CASADEI, S.; Norquist, B. M.; Walsh, T. et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res*, v. 71(6), p. 2222-2229, Mar 15. 2011.

CHEN, S.; Iversen, E. S.; Friebel, T. et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*, v. 24(6), p. 863-871, Feb 20. 2006.

CHEN, S.; Parmigiani, G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*, v. 25(11), p. 1329-1333, Apr 10. 2007.

CHOMPRET, A.; Abel, A.; Stoppa-Lyonnet, D. et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*, v. 38(1), p. 43-47, Jan. 2001.

COUCH, F. J.; Farid, L. M.; DeShano, M. L. et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet*, v. 13(1), p. 123-125, May. 1996.

COUCH, F. J.; Nathanson, K. L.; Offit, K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*, v. 343(6178), p. 1466-1470, Mar 28. 2014.

CURY, N. M.; Ferraz, V. E.; Silva, W. A., Jr. TP53 p.R337H prevalence in a series of Brazilian hereditary breast cancer families. *Hered Cancer Clin Pract*, v. 12(1), p. 8, 2014.

CUSTODIO, G.; Parise, G. A.; Kiesel Filho, N. et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *J Clin Oncol*, v. 31(20), p. 2619-2626, Jul 10. 2013.

CYBULSKI, C.; Wokolorczyk, D.; Jakubowska, A. et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*, v. 29(28), p. 3747-3752, Oct 1. 2011.

DALY, M.B.; Axilbund J. E.; Buys S. et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw*, v. 8(5), p. 562-94, May, 2010.

DE LA HOYA, M.; Diez, O.; Perez-Segura, P. et al. Pre-test prediction models of BRCA1 or BRCA2 mutation in breast/ovarian families attending familial cancer clinics. *J Med Genet*, v. 40(7), p. 503-510, Jul. 2003.

DIAS-DA-COSTA J. S.; Olinto M. T. A.; Gigante D. P. et al. Cobertura do exame físico de mama: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 6, p. 39-48, 2003.

DIAS-DA-COSTA J. S.; Olinto M. T. A.; Bassani D. et al. Desigualdades na realização do exame clínico de mama em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, p. 1603-1612, 2007.

DOMINGUEZ, F. J.; Jones, J. L.; Zabicki, K. et al. Prevalence of hereditary breast/ovarian carcinoma risk in patients with a personal history of breast or ovarian carcinoma in a mammography population. *Cancer*, v. 104(9), p. 1849-1853, Nov 1. 2005.

DUFLOTH, R. M.; Carvalho, S.; Heinrich, J. K. et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *Sao Paulo Med J*, v. 123(4), p. 192-197, Jul 7. 2005.

EASTON, D. F. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol*, v. 66(6 Suppl), p. S177-182, Dec. 1994.

EASTON, D. F.; Steele, L.; Fields, P. et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet*, v. 61(1), p. 120-128, Jul. 1997.

EELES, R. A. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*, v. 25, p. 101-124, 1995.

ENG, C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet*, v. 37(11), p. 828-830, Nov. 2000.

ENG C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) 2001 Nov 29 [Updated 2014 Jan 23]. *In: Pagon R. A.; Adam M. P.; Ardinger H. H. et al., (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>. Acesso em 15 de setembro de 2015.*

ESTEVES, V. F.; Thuler, L. C.; Amendola, L. C. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res*, v. 42(5), p. 453-457, May. 2009.

EUHUS, D. M.; Smith, K. C.; Robinson, L. et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation by risk counselors and the computer model BRCAPRO. *J Natl Cancer Inst*, v. 94(11), p. 844-851, Jun 5. 2002.

EVANS, D. G.; Eccles, D. M.; Rahman, N. et al. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet*, v. 41(6), p. 474-480, Jun. 2004.

EVANS, D. G.; Moran, A.; Hartley, R. et al. Long-term outcomes of breast cancer in women aged 30 years or younger, based on family history, pathology and BRCA1/BRCA2/TP53 status. *Br J Cancer*, v. 102(7), p. 1091-1098, Mar 30. 2010.

EVANS, D. G.; Susnerwala, I.; Dawson, J. et al. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet*, v. 47(10), p. 710-711, Oct. 2010.

EWALD, I. P.; Izetti, P.; Vargas, F. R. et al. Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*, v. 9, p. 12, 2011.

FEBBRARO, T.; Robison, K.; Wilbur, J. S. et al. Adherence patterns to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for referral to cancer genetic professionals. *Gynecol Oncol*, v. 138(1), p. 109-114, Jul. 2015.

FINCH, A.; Beiner, M.; Lubinski, J. et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*, v. 296(2), p. 185-192, Jul 12. 2006.

FITZGERALD, M. G.; Marsh, D. J.; Wahrer, D. et al. Germline mutations in PTEN are an infrequent cause of genetic predisposition to breast cancer. *Oncogene*, v. 17(6), p. 727-731, Aug 13. 1998.

FITZGERALD, R. C.; Hardwick, R.; Huntsman, D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*, v. 47(7), p. 436-444, Jul. 2010.

FORD, D.; Easton, D. F.; Stratton, M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, v. 62(3), p. 676-689, Mar. 1998.

FORMAN D.; Bray F.; Brewster D. H.; Gombe Mbalawa C. et al. (Ed). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer., 2014.

FOSTIRA, F.; Tsitlaidou, M.; Papadimitriou, C. et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: implications for genetic screening selection criteria: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*, v. 134(1), p. 353-362, Jul. 2012.

FOULKES, W. D. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, v. 359(20), p. 2143-2153, Nov 13. 2008.

FRIEDMAN, L. S.; Gayther, S. A.; Kurosaki, T. et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*, v. 60(2), p. 313-319, Feb. 1997.

GARRITANO, S.; Gemignani, F.; Palmero, E. I. 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. *Hum Mutat*, v. 31(2), p. 143-150, Feb. 2010.

GATTI R. Ataxia-Telangiectasia. 1999 Mar 19 [Updated 2010 Mar 11]. *In*: Pagon R. A.; Adam M. P., Ardinger H. H. et al., (Ed.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>. Acesso em 15 de setembro de 2015.

GIACOMAZZI, J.; Graudenz, M. S.; Osorio, C. A. et al. Prevalence of the TP53 p.R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. *PLoS One*, v. 9(6), p. e99893, 2014.

GIARDIELLO, F. M.; Brensinger, J. D.; Tersmette, A. C. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, v. 119(6), p. 1447-1453, Dec. 2000.

GOMES, M. C.; Costa, M. M.; Borojevic, R. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*, v. 103(3), p. 349-353, Jul. 2007.

GOMES, M. C.; Kotsopoulos, J.; de Almeida, G. L. et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract*, v. 10(1), p. 3, 2012.

GONZALEZ-ANGULO, A. M.; Timms, K. M.; Liu, S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*, v. 17(5), p. 1082-1089, Mar 1. 2011.

GONZALEZ, K. D.; Noltner, K. A.; Buzin, C. H. et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*, v. 27(8), p. 1250-1256, Mar 10. 2009.

HAMPEL, H.; Bennett, R. L.; Buchanan, A. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*, v. 17(1), p. 70-87, Jan. 2015.

HISADA, M.; Garber, J. E.; Fung, C. Y. et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*, v. 90(8), p. 606-611, Apr 15. 1998.

HOROVITZ, D. D.; de Faria Ferraz, V. E.; Dain, S. et al. Genetic services and testing in Brazil. *J Community Genet*, v. 4(3), p. 355-375, Jul. 2013.

INCA. Coordenação de Prevenção e vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4. Rio de Janeiro, INCA, 2010. 488 p.

INCA. Coordenação de Prevenção e vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, INCA, 2014. 124 p.

JULIOUS, S. A. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods by Robert G. Newcombe, *Statistics in Medicine* 1998; 17:857-872. *Stat Med*, v. 24(21), p. 3383-3384, Nov 15. 2005.

KERBER, R. A.; Slattery, M. L. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol*, v. 146(3), p. 244-8, Aug 1. 1997.

KING, M. C.; Marks, J. H.; Mandell, J. B. et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, v. 302(5645), p. 643-646, Oct 24. 2003.

KOMATA, K.; Yahata, T.; Kodama, S. et al. The prevalence of hereditary breast/ovarian cancer risk in patients with a history of breast or ovarian cancer in Japanese subjects. *J Obstet Gynaecol Res*, v 35(5), p. 912-7, Oct. 2009.

KOUMPIS, C.; Dimitrakakis, C.; Antsaklis, A. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Greece. *Hered Cancer Clin Pract*, v. 9, p. 10, 2011.

KRUTILKOVA, V.; Trkova, M.; Fleitz, J. et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. *Eur J Cancer*, v. 41(11), p. 1597-1603, Jul. 2005.

LA VERDE, N.; Corsi, F.; Moretti, A. et al. A targeted approach to genetic counseling in breast cancer patients: the experience of an Italian local project. *Tumori*, v. 0(0), p. 0, Oct 7. 2015.

LANCASTER, J. M.; Powell, C. B.; Chen, L. M. et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*, v. 136(1), p. 3-7, Jan. 2015.

LI, F. P.; Fraumeni, J. F., Jr.; Mulvihill, J. J. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*, v. 48(18), p. 5358-5362, Sep 15. 1988.

LINDOR, N. M.; McMaster, M. L.; Lindor, C. J. et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*, v. (38), p. 1-93, 2008.

LOURENÇO, J. J.; Vargas, F. R.; Bines, J. et al. BRCA1 mutations in Brazilian patients. *Genetics and Molecular Biology*, v. 27, p. 500-504, 2004.

LU, K. H.; Wood, M. E.; Daniels, M. et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol*, v. 32(8), p. 833-840, Mar 10. 2014.

LYNCH, H. T.; Snyder, C. L.; Lynch, J. F. et al. Hereditary breast-ovarian cancer at the bedside: role of the medical oncologist. *J Clin Oncol*, v. 21(4), p. 740-753, Feb 15. 2003.

MAI, P. L.; Garceau, A. O.; Graubard, B.I. et al: Confirmation of family cancer history reported in a population-based survey. *J Natl Cancer Inst*, v. 103(10), p. 788-97, May 18. 2011.

MALKIN, D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*, v. 2(4), p. 475-484, Apr. 2011.

MALKIN, D.; Nichols, K. E.; Zelle, K. et al. Predisposition to pediatric and hematologic cancers: a moving target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, v., p. e44-55, 2014.

MALONE, K. E.; Begg, C. B.; Haile, R. W. et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*, v. 28(14), p. 2404-2410, May 10. 2010.

MATLOFF, E. T.; Bonadies, D. C. Genetic Counseling. *In: DeVita, V. T.; Lawrence, T. S.; Rosenberg, S. A. (Ed.). DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. p 1612-1613.*

MASCIARI, S.; Dillon, D. A.; Rath, M. et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat*, v. 133(3), p. 1125-1130, Jun. 2012.

MCCLAIN, M. R.; Palomaki, G. E.; Hampel, H. et al. Screen positive rates among six family history screening protocols for breast/ovarian cancer in four cohorts of women. *Fam Cancer*, v. 7(4), p. 341-345, 2008.

MCGARRITY T. J, Amos C. I., Frazier M. L., et al. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 [Updated 2013 Jul 25]. *In*: Pagon R. A.; Adam M. P.; Ardinger H. H. et al., (Ed.). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>. Acesso em 15 de setembro de 2015.

MEDEIROS, F.; Muto, M. G.; Lee, Y. et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*, v. 30(2), p. 230-236, Feb. 2006.

MELHEM-BERTRANDT, A.; Bojadzieva, J.; Ready, K. J. et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer*, v. 118(4), p. 908-913, Feb 15. 2012.

METCALFE, K.; Gershman, S.; Lynch, H. T. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*, v. 104(9), p. 1384-1392, Apr 26. 2011.

METCALFE, K. A.; Poll, A.; Royer, R. et al. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol*, v. 28(3), p. 387-391, Jan 20. 2010.

MEYER, L. A.; Anderson, M. E.; Lacour, R. A. et al. Evaluating women with ovarian cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations: missed opportunities. *Obstet Gynecol*, v. 115(5), p. 945-952, May. 2010.

MEYER, P.; Landgraf, K.; Hogel, B. et al. BRCA2 mutations and triple-negative breast cancer. *PLoS One*, v. 7(5), p. e38361, 2012.

MOYER, V. A. et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, v. 160(4), p. 271-281, Feb 18. 2014.

MYRIAD GENETIC LABORATORIES. Myriad Mutation Prevalence Tables. (Last Update - February 2010). Disponível em <https://www.myriad.com/lib/brac/brca-prevalence-tables.pdf>. Acesso em novembro de 2015.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2. 2015. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Acesso em 11 de setembro de 2015.

NELEN, M. R.; Kremer, H.; Konings, I. B. et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet*, v. 7(3), p. 267-273, Apr. 1999.

NELSON, H. D.; Huffman L. H.; Fu R. et al. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: Systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* v. 143(5), p. 362-379, Sep 6. 2005.

NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. NICE Guidelines [CG164]. Published date: June 2013. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164> . Acesso em outubro de 2015.

OLIVIER, M.; Goldgar, D. E.; Sodha, N. et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*, v. 63(20), p. 6643-6650, Oct 15. 2003.

OLOPADE, O. I.; Grushko, T. A.; Nanda, R. et al. Advances in breast cancer: pathways to personalized medicine. *Clin Cancer Res*, v. 14(24), p. 7988-7999, Dec 15. 2008.

ORLANDO, L. A.; Wu, R. R.; Beadles, C. et al. Implementing family health history risk stratification in primary care: impact of guideline criteria on populations and resource demand. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, v. 166C(1), p. 24-33, Mar. 2014.

OWENS, M. A.; Horten, B. C.; Da Silva, M. M. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*, v. 5(1), p. 63-69, Apr. 2004.

PAGON, R. A. Genetic testing: when to test, when to refer. *Am Fam Physician*, v. 72(1), p. 33-34, Jul 1. 2005.

PAGON, R. A.; Adam, M. P.; Ardinger, H. H. et al (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>. Acesso em 28 de novembro de 2015.

PALMERO, E. I.; Ashton-Prolla, P.; da Rocha, J. C. et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns*, v. 16(3), p. 363-371, Jun. 2007.

PALMERO, E. I.; Caleffi, M.; Schüler-Faccini, L. et al. Population prevalence of hereditary breast cancer phenotypes and implementation of a genetic cancer risk assessment program in southern Brazil. *Genetics and Molecular Biology*, v. 32, p. 447-455, 2009.

PARENT, M. E.; Ghadirian, P.; Lacroix, A. et al. The reliability of recollections of family history: implications for the medical provider. *J Cancer Educ*, v. 12(2), p. 114-20, 1997.

PETRUCELLI N.; Daly M. B.; Feldman G. L. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2013 Sep 26]. *In*: Pagon R.A.; Adam M. P.; Ardinger H. H. et al., (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>. Acesso em 15 de setembro de 2015.

PILARSKI, R.; Burt, R.; Kohlman, W. et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*, v. 105(21), p. 1607-1616, Nov 6. 2013.

PINTO, E. M.; Billerbeck, A. E.; Villares, M. C. et al. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 48(5), p. 647-650, Oct. 2004.

RIEGERT-JOHNSON, D. L.; Gleeson, F. C.; Roberts, M. et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract*, v. 8(1), p. 6, 2010.

RILEY, B. D.; Culver, J. O.; Skrzynia, C. et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*, v. 21(2), p. 151-161, Apr. 2012.

RISCH, H. A.; McLaughlin, J. R.; Cole, D. E. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*, v. 98(23), p. 1694-1706, Dec 6. 2006.

ROBSON, M. E.; Storm, C. D.; Weitzel, J. et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*, v. 28(5), p. 893-901, Feb 10. 2010.

SCHNEIDER K.; Zolley K.; Nichols K. E. et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2013 Apr 11]. *In: Pagon R. A.; Adam M. P.; Ardinger H. H. et al., (Ed.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>. Acesso em 15 de setembro de 2015.*

SHANNON, K. M.; Lubratovich, M. L.; Finkelstein, D. M. et al. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer*, v. 94(2), p. 305-313, Jan 15. 2002.

SIDRANSKY, D.; Tokino, T.; Helzlsouer, K. et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res*, v. 52(10), p. 2984-2986, May 15. 1992.

SILVA, F. C.; Lisboa, B. C.; Figueiredo, M. C. et al. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. *BMC Med Genet*, v. 15, p. 55, 2014.

STARINK, T. M.; van der Veen, J. P.; Arwert, F. et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet*, v. 29(3), p. 222-233, Mar. 1986.

STOPFER, J. E. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. *Semin Surg Oncol*, v. 18(4), p. 347-357, Jun. 2000.

STUCKEY, A. R.; Onstad, M. A. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol*, v. 213(2), p. 161-165, Aug. 2015.

TAI, Y. C.; Domchek, S.; Parmigiani, G. et al. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, v. 99(23), p. 1811-1814, Dec 5. 2007.

TAN, M. H.; Mester, J.; Peterson, C. et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*, v. 88(1), p. 42-56, Jan 7. 2011.

TAN, M. H.; Mester, J. L.; Ngeow, J. et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*, v. 18(2), p. 400-407, Jan 15. 2012.

TENG, I.; Spigelman, A. Attitudes and knowledge of medical practitioners to hereditary cancer clinics and cancer genetic testing. *Fam Cancer*, v. 13(2), p. 311-324, Jun. 2014.

THOMPSON, D.; Duedal, S.; Kirner, J. et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, v. 97(11), p. 813-822, Jun 1. 2005.

TINAT, J.; Bougeard, G.; Baert-Desurmont, S. et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*, v. 27(26), p. e108-109; author reply e110, Sep 10. 2009.

TREPANIER, A.; Ahrens, M.; McKinnon, W. et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*, v. 13(2), p. 83-114, Apr. 2004.

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA. The Penn II BRCA1 and BRCA2 Mutation Risk model. Disponível em www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2. Acesso em novembro de 2015

VAN DER KOLK, D. M.; de Bock, G. H.; Leegte, B. K. et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*, v. 124(3), p. 643-651, Dec. 2010.

VAN DER POST, R. S.; Vogelaar, I. P.; Carneiro, F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*, v. 52(6), p. 361-374, Jun. 2015.

VAN HARSELL, J.; van Roozendaal, C. E.; Detisch, Y. et al. Efficiency of BRCAPRO and Myriad II mutation probability thresholds versus cancer history criteria alone for BRCA1/2 mutation detection. *Fam Cancer*, v. 9(2), p. 193-201, Jun. 2010.

VAN LIER, M. G.; Wagner, A.; Mathus-Vliegen, E. M. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*, v. 105(6), p. 1258-1264; author reply 1265, Jun. 2010.

VARLEY, J. M.; McGown, G.; Thorncroft, M. et al. Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet*, v. 65(4), p. 995-1006, Oct. 1999.

WALSH, T.; Casadei, S.; Coats, K. H. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA*, v. 295(12), p. 1379-1388, Mar 22. 2006.

WANG, G.; Beattie, M. S.; Ponce, N. A. et al. Eligibility criteria in private and public coverage policies for BRCA genetic testing and genetic counseling. *Genet Med*, v. 13(12), p. 1045-1050, Dec. 2011.

WEITZEL, J. N.; Blazer, K. R.; Macdonald, D. J. et al. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin*, v., p., Aug 19. 2011.

WEITZEL, J. N.; Lagos, V. I.; Cullinane, C. A. et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA*, v. 297(23), p. 2587-2595, Jun 20. 2007.

WILSON, J. R.; Bateman, A. C.; Hanson, H. et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet*, v. 47(11), p. 771-774, Nov. 2010.

WONG, P.; Verselis, S. J.; Garber, J. E. et al. Prevalence of early onset colorectal cancer in 397 patients with classic Li-Fraumeni syndrome. *Gastroenterology*, v. 130(1), p. 73-79, Jan. 2006.

WOOD, M. E.; Kadlubek, P.; Pham, T. H. et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol*, v. 32(8), p. 824-829, Mar 10. 2014.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Projeto de Pesquisa: Prevalência de critérios para avaliação genética em pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa porque foi diagnosticado(a) com câncer de mama. Este projeto de pesquisa pretende estudar quais pacientes tem uma tendência maior de apresentarem câncer hereditário.

Até 10% de todos os tumores de mama podem ser de causa hereditária. Nesses casos, pode haver uma alteração genética herdada que aumenta o risco de certo(s) tipo(s) de câncer ocorrer(em) ao longo da vida nos portadores da alteração genética e em alguns de seus familiares.

Objetivos:

O objetivo dessa pesquisa é estudar a necessidade de investigação do câncer de mama hereditário no Hospital Universitário de Santa Maria.

Procedimentos:

- Haverá pelo menos uma consulta para explicação da pesquisa e dos procedimentos a serem realizados.
- Leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- Preenchimento de formulário
- Exame físico

Possíveis riscos e desconfortos:

Para investigação de câncer hereditário é necessário realizar perguntas sobre a história de câncer na família, além de inquirir sobre a causa de óbitos e idade do óbito dos familiares. A coleta destas informações pode causar desconforto na medida em que induz a relembrar

eventos muitas vezes dolorosos e não completamente superados. As questões levantadas também podem resultar em insegurança frente às informações que são geradas e suas repercussões sobre a sua saúde individual e familiar. Os pesquisadores estarão disponíveis para esclarecer todas essas situações.

Benefícios esperados:

Este estudo identificará quais pacientes apresentam maior risco de câncer hereditário. Esses pacientes serão encaminhados para uma avaliação complementar através da rede básica de saúde, via secretaria estadual de saúde, para serviço especializado em Porto Alegre. A identificação dos pacientes e famílias com maior risco de câncer hereditário permite encaminhá-los para programas mais intensivos de prevenção, podendo reduzir os riscos associados a vários tumores. A realização do trabalho também pode melhorar conhecimento dos mecanismos da doença e o desenvolvimento de estratégias de rastreamento mais eficazes na população geral e em famílias de alto risco para câncer.

Atenção:

A sua participação neste estudo é voluntária;

- ▶ Algumas perguntas poderão lhe gerar certo desconforto, por isso, mesmo que você tenha concordado em participar desta pesquisa, você poderá desistir a qualquer momento. Todas as informações de identificação pessoal coletadas serão mantidas de forma confidencial. Se algum resultado da pesquisa for publicado na literatura científica, será de forma anônima;
- ▶ O seu nome não será vinculado aos resultados desse estudo quando os mesmos forem publicados, porque os dados serão avaliados e divulgados apenas de forma coletiva;
- ▶ Caso você apresente um risco maior para câncer hereditário, será feito encaminhamento para serviço de referencia em aconselhamento genético em Porto Alegre. O Hospital Universitário de Santa Maria não possui serviço de aconselhamento genético e não realiza exames genéticos para investigação de câncer hereditário.

Você autoriza a publicação de resultado deste estudo, em revistas ou outros meios de divulgação científica de forma anônima?

() sim () não

Sinta-se à vontade para esclarecer quaisquer dúvidas antes de decidir sobre a sua participação no estudo.

Para demais informações, você poderá entrar em contato com o Dr. João Paulo Franco dos Santos do Hospital Universitário de Santa Maria, pelo telefone: (55)3222-8542.

Eu, _____ declaro ter lido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e concordo em participar deste estudo de forma livre e esclarecida autorizando os seguintes procedimentos:

- () Preenchimento de formulário e exame físico
- () Publicação dos resultados em meios de divulgação científica.

Também declaro ter recebido cópia deste Termo.

_____ / ___ / ___
 Assinatura do participante Data

_____ / ___ / ___
 Nome do entrevistador Assinatura do entrevistador Data

APÊNDICE B - Formulário para coleta de dados

FORMULARIO PARA COLETA DE DADOS				PAG 1
IDENTIFICAÇÃO				
Nome: _____				
Data de Nascimento: _____			Prontuário: _____	
Naturalidade: _____			Procedência: _____	
Cor: _____	Judeu ashkenazi: () SIM () NÃO () NÃO SABE			
Data da avaliação: _____				
HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA				
Dados gineco-obstétricos				
Menarca: _____	Pré-Menopausa: () SIM () NÃO		Menopausa: _____	
Nº de filhos: _____	Idade ao nascimento do 1ª filho: _____			
Amamentação: () SIM () NÃO () N/A	Nº de meses amamentação _____			
Reposição Hormonal: () SIM () NÃO () N/A	Nº de meses: _____			
Cirurgias prévias:				
Patologias prévias:				
Irradiação prévia em tórax (tratamento de outras neoplasias): () SIM () NÃO				
Em qual idade? _____				
PERFIL SOCIAL				
Tabagismo prévio ou atual: () SIM () NÃO	Carga tabágica _____ anos/ maço			
etilismo: () SIM () NÃO	≥ 3 drinques/dia? () SIM () NÃO () N/A			
HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL				
Data do diagnóstico: _____				
Tipo Histológico: _____			Grau histológico __ __	
Receptores de estrogenio: () POS () NEG		Receptor de progesterona: () POS () NEG		
Ki67: _____%	Hiperexpressão de HER2: () POS () NEG () IND			
Estadiamento clínico: _____				
tumor multicêntrico?	() SIM	() NÃO		
tumor bilateral?	() SIM	() NÃO		
observações:				
EXAME FÍSICO				
Peso: _____(Kg)	Altura : _____(m)		IMC: _____	
Perímetro cefálico: _____cm				
Lesões cutâneas sugestivas de SC ou SPJ: () SIM () NÃO				
Lesões orais sugestivas de SC ou SPJ: () SIM () NÃO				

APENDICE C - Critérios do NCCN para encaminhamento para avaliação genética
(NCCN, 2015)

- Mutação conhecida dentro da família em gene de predisposição ao câncer
- Câncer de mama em idade jovem (≤ 50 anos)
- Câncer de mama triplo negativo (qualquer idade)
- Câncer de mama em homens
- Câncer ovário (qualquer idade)
- Dois primários de mama (multicêntrico, bilateral, metacrônico)
- Câncer de mama (qualquer idade) + familiar (até 3º grau) com câncer de mama ≤ 50 anos **ou** câncer de ovário
- Câncer de mama (qualquer idade) + 2 familiares (até 3º grau) com câncer de mama (qualquer idade)
- Câncer de mama (qualquer idade) + 2 familiares (até 3º grau) com câncer de pâncreas
- Câncer de mama (qualquer idade) + 1 familiar com câncer de mama (qualquer idade) + Câncer de pâncreas **e/ou** câncer de próstata gleason ≥ 7 **e/ou** tumor de SNC **e/ou** sarcoma **e/ou** carcinoma de adrenal **e/ou** câncer de endométrio **e/ou** câncer de tireóide **e/ou** leucemia/linfoma **e/ou** câncer gástrico difuso **e/ou** pólipos hamartomatosos de TGI **e/ou** alterações dermatológicas (Síndrome de Cowden) ou macrocefalia

APÊNDICE D - Questionário FHS-7

- 1) Algum dos seus familiares em 1º grau teve câncer de mama ou ovário?
- 2) Algum dos seus parentes teve câncer de mama bilateral*?
- 3) Algum homem na sua família teve câncer de mama*?
- 4) Alguma mulher na sua família teve câncer de mama e ovário*?
- 5) Alguma mulher na sua família teve câncer de mama antes dos 50 anos*?
- 6) Você tem 2 ou mais parentes com câncer de mama **e/ou** ovário?
- 7) Você tem 2 ou mais parentes com câncer de mama **e/ou** cólon?

► Adaptações para aplicação do questionário em pacientes com história pessoal de câncer de mama:

* Se o próprio paciente apresenta alguma das condições descritas nas questões 2, 3, 4 ou 5, considerar a questão correspondente positiva, automaticamente.

APÊNDICE E – Critérios do NCCN para teste genético (genes *BRCA 1* e *BRCA2*) em pacientes com diagnóstico de câncer de mama (NCCN, 2015)

- Indivíduo com câncer de mama proveniente de uma família com mutação deletéria conhecida em *BRCA1* ou *BRCA2*
- Câncer de mama masculino
- Diagnóstico de câncer de ovário (sincrônico ou metacrônico)
- Diagnóstico de câncer de mama ≤ 45 anos
- Diagnóstico de câncer de mama ≤ 50 anos com:
 - ◆ diagnóstico de outro câncer primário de mama
 - ◆ ≥ 1 familiar próximo (até 3º grau) com câncer de mama em qualquer idade
 - ◆ ≥ 1 familiar com câncer de pâncreas
 - ◆ ≥ 1 familiar com câncer de próstata (escore de Gleason ≥ 7)
- Diagnóstico de câncer de mama ≤ 60 anos com histologia “triplo negativo”
- Diagnóstico de câncer de mama em qualquer idade com:
 - ◆ ≥ 1 familiar com câncer de mama diagnosticado ≤ 50 anos
 - ◆ ≥ 2 familiares com câncer de mama em qualquer idade
 - ◆ ≥ 1 familiar com câncer de ovário
 - ◆ ≥ 2 familiares com câncer de pâncreas e/ou câncer de próstata (Gleason ≥ 7) em qualquer idade
 - ◆ familiar próximo com câncer de mama masculino
 - ◆ ancestralidade judaica Ashkenazi ou outra etnia associada com alta frequência de mutações