

Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: What to do in 2015?

André Vallejo da Silva¹, Jose Claudio Casali-da-Rocha²

Descritores

Neoplasias da mama
Genes BRCA1
Genes BRCA2
Genética
Neoplasias ovarianas

Keywords

Breast Neoplasms
Genes, BRCA1
Genes, BRCA2
Genetics
Ovarian Neoplasms

RESUMO

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é a principal causa hereditária de câncer de mama. Nesse artigo, abordamos os principais fatos relevantes à epidemiologia, rastreamento, medidas de redução de risco e características patológicas que podem nos ajudar a estabelecer nossa atuação em relação a essa patologia em 2015.

ABSTRACT

Hereditary breast–ovarian cancer syndrome is the main cause of hereditary breast cancer. In this paper we discuss the main facts relevant to the epidemiology, screening, risk reduction measures and pathological characteristics that can help us in our practice in 2015.

Introdução

Em 2014, 20,8% dos casos novos de câncer em mulheres foram de mama. No Brasil, a estatística do INCA para novos casos no ano de 2010 aponta que ocorreram cerca de 57.120 mil casos novos de câncer de mama¹. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, a herança genética é, sem dúvida, o mais importante deles. Mulheres cuja mãe ou irmã tiveram câncer de mama têm um risco aumentado, sendo maior quanto mais jovem tiver sido a idade ao diagnóstico ou quanto mais casos houverem sido diagnosticados na família.

Diversos genes de susceptibilidade ao câncer de mama já foram caracterizados, sendo a maioria de baixa penetrância, ou seja, modificam levemente o risco para o desenvolvimento de câncer ao longo da vida (<15%), sendo comuns na população geral. Os chamados genes de penetrância moderada possuem alelos relativamente raros na população geral e conferem ao portador aumento de risco moderado (de 15 a 30%).

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

¹Mastologista do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF), Mestre e Doutor em Patologia pela UFF – Niterói (RJ), Brasil.

²Pós-doutorado em Farmacogenética pelo St Jude Children's Research Hospital – Memphis (TN), Estados Unidos da América.

Endereço para correspondência: André Vallejo da Silva – Rua Lopes Trovão, 318/1007 – CEP 24220-071 – Niterói (RJ), Brasil –

E-mail: andre@saudedamama.org

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 25/02/2015. **Aceito em:** 26/02/2015

Estima-se que 5% dos cânceres de mama e 10% dos cânceres de ovário estejam relacionados com mutações germinativas em genes de alta penetrância com fenótipo da síndrome SCMOH. O fato da mutação germinativa poder ser transmitida verticalmente aos descendentes e ser suficiente para se expressar na maioria dos portadores faz dessa síndrome um modelo de câncer hereditário de padrão autossômico dominante de alta penetrância. Tipicamente, essas famílias apresentam múltiplos casos de câncer frequentemente diagnosticados em idade jovem (<40 anos) e tumores múltiplos sincrônicos ou metacrônicos multifocais ou bilaterais comprometendo, especialmente, as mulheres, principais vítimas da mutação, uma vez que a maioria dos homens será apenas portador assintomático. A SCMOH segue um padrão de herança autossômico dominante e a penetrância chega a 85% de desenvolvimento de câncer de mama e 40% de câncer de ovário nas mulheres portadoras. Os homens portadores são menos afetados do que as mulheres, porém, apresentam a mesma chance de transmitir a mutação familiar a seus descendentes. Uma característica frequente na SCMOH é sua variabilidade de expressão e penetrância, ou seja, apesar da mutação familiar ser a mesma, os portadores podem desenvolver tumores de tipos diferentes e em idades variadas, possivelmente decorrente de influências hormonais endógenas, genéticas, hábitos e estilo de vida que podem modular o risco de câncer individualmente.

A elaboração do heredograma como ferramenta para representar o padrão de distribuição de casos na família e o aconselhamento genético oncológico são partes integrantes da consulta com o oncogeneticista. O aconselhamento genético é um processo de comunicação dos riscos de desenvolvimento de tumores, de transmissão para descendentes, da recorrência e das medidas de prevenção. O risco individual pode ser calculado em comparação ao risco populacional e determina ações de prevenção individualizadas para cada portador.

Revisão da Literatura

Epidemiologia

Na população em geral norte-americana, cerca de 12% das mulheres podem desenvolver câncer de mama durante a vida, e quase 3% delas podem morrer da doença². Na população geral, as estimativas de prevalência de mutações deletérias dos genes BRCA1 e BRCA2 variam de 0,2 a 0,3% na população geral de todas as idades, atingindo até 6% nas mulheres abaixo de 40 anos³.

No estudo de Malone et al.⁴, analisando mulheres norte-americanas do estado de Washington, a prevalência de mutação BRCA1 ou BRCA2 foi de 12% nas mulheres com câncer de mama abaixo de 45 anos e história familiar (4,9% em BRCA2 e 7,1% em BRCA1) e de 9,4% (3,4% em BRCA2 e 5,9% em BRCA1) nas mulheres com câncer de mama abaixo dos 35 anos sem história familiar, o que demonstra que a história familiar de câncer de mama é um fator de risco ainda mais poderoso

do que a idade. Nesse estudo, a frequência de mutações BRCA chegou a 23% em mulheres de menos de 29 anos com parentes de primeiro grau afetadas. Alguns estudos em populações norte-americanas já sugeriram que mutações de alta penetrância em genes autossômico dominantes podem ser responsáveis por 36% dos cânceres de mama em mulheres abaixo de 30 anos⁵ e em torno de 5 a 11% em mulheres com menos de 40 anos^{6,7}. Outros achados interessantes desse estudo foram que, quando a probanda tinha mais de 4 parentes com carcinoma da mama, a incidência de mutações no BRCA 2 foi maior do que no BRCA1 (12,5 *versus* 2,1% respectivamente); além disso, a história familiar de câncer de ovário foi mais preditiva de mutações no BRCA1 do que no BRCA2.

Segundo Yiannakopoulou⁸, os agrupamentos familiares de câncer respondem por 20 a 30% dos casos de câncer de mama, sendo principalmente causados por genes de média e baixa penetrância, e apenas uma pequena parcela causados por genes de alta penetrância; desse último grupo as mutações BRCA respondem por menos de 25% dos casos.

Num estudo utilizando o rastreamento de mutações em 25 genes associados a câncer hereditário, pelo método de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês *next generation sequencing*), Tung e cols.⁹ encontraram 9,3% de mutações BRCA1 e BRCA2 em pacientes com carcinoma da mama sem história familiar detalhada, achando ainda 4,4% de mutações em outros genes, incluindo *CHEK2*, *PALB2*, *ATM* e genes associados a síndrome de Lynch. O NGS tem também tornado possível a investigação de famílias BRCAx (famílias que cumprem critérios clínicos de predisposição hereditária de câncer de mama e ovário, mas nas quais não foi identificada uma mutação patogênica nos genes BRCA1 ou BRCA2), porém, o método apresenta a problema de como lidar com um aumento expressivo no número de detecções de mutações de significado incerto, que representa o principal desafio para os próximos anos¹⁰.

Existem poucos estudos de prevalência de mutações nos genes BRCA na população brasileira, que possui uma herança genética altamente complexa e diversificada. Carraro et al.¹¹, estudando 54 pacientes com câncer de mama diagnosticados com até 35 anos de idade, encontraram 20,5% com mutações nos genes BRCA1 (13%) e BRCA2 (7,5%). Gomes et al. encontraram 2,3% de mutações em BRCA1 e BRCA2 em uma população não selecionada de 402 pacientes com câncer de mama¹².

Quanto ao câncer epitelial de ovário, as mutações de BRCA1/2 respondem por cerca de 10 a 15% dos casos¹³, e de 5 a 10% de todos os casos de câncer de ovário¹⁴.

Em relação a outras malignidades, mutações no BRCA2 têm sido associadas a câncer de pâncreas e próstata, sendo a frequência do câncer de pâncreas muito maior no homem do que na mulher (RR 82,5 *versus* 14, respectivamente). Foi encontrada, também, uma tendência no aumento da incidência de melanoma em mutações do BRCA1¹⁵. Variantes raras no gene BRCA2 foram associadas a maior incidência de câncer de pulmão¹⁶.

Risco da radiação ionizante

Dentro dos fatores ambientais envolvidos na patogênese do câncer de mama, a radiação ionizante é dos mais estudados. Uma vez que as mutações BRCA provocam defeitos na reparação de quebras na dupla hélice do DNA, pacientes com essas mutações são particularmente sensíveis a radiação.

A Tabela 1 mostra a dose mamária de radiação ionizante recebida de diferentes fontes.

Pijpe et al.¹⁸ evidenciaram uma relação importante entre qualquer exposição a radiação antes dos 30 anos de idade e a incidência de câncer de mama, com um risco relativo de 1,9.

Andrieu et al.¹⁹ demonstraram que qualquer exposição a RX de tórax esteve associada a aumento no risco de câncer de mama em portadores de mutações BRCA1/2.

Leкарpентier et al.²⁰, em um estudo que incluiu 990 portadores de mutações BRCA1/2, encontraram um risco relativo de 4,29 para câncer de mama naquelas pacientes expostas a RX de tórax. Em contraste, John et al.²¹, estudando 727 pacientes portadores de mutações BRCA1/2, não observaram influência do uso de RX de tórax na incidência do carcinoma de mama.

Em relação a mamografia, os estudos de Narod et al.²², Goldfrank et al.²³ e Giannakeas et al.²⁴ não encontraram aumento do risco de carcinoma da mama em mulheres que haviam sido expostas ao método.

É de se notar o fato de que os estudos referentes à radiação ionizante provinda de RX de tórax tenham mostrado aumento de risco, enquanto os estudos sobre mamografia não tenham encontrado essa relação, embora a dose de radiação dessa última seja bem maior do que a primeira. Possíveis fatores que podem explicar esse aparente paradoxo incluem o número de exames realizados e as diferenças de tecnologia ao longo do tempo.

Em função desses achados, vários *guidelines* diferentes têm sido propostos em relação ao *screening* mamográfico de portadoras de mutações BRCA1/2.

O *guideline* Holandês propõe iniciar ressonância nuclear magnética (RNM) aos 25 anos e mamografia apenas aos 30 anos²⁵. No Reino

Unido, a recomendação é de iniciar a RNM anual aos 30 anos, e mamografia aos 40 anos²⁶. No entanto, o NCCN ainda recomenda o início da mamografia, em conjunto com a RNM, aos 25 anos²⁷.

Outra importante fonte de radiação ionizante relacionada ao tratamento do câncer de mama é a radioterapia. Naquelas pacientes em que se decidiu pelo tratamento cirúrgico conservador, Metcalfe et al.²⁸ demonstraram uma redução de 72% nas recidivas locais naquelas tratadas com radioterapia em relação às não tratadas.

No entanto, os estudos de Hafty et al.²⁹ e Seynaeve et al.³⁰ mostraram que, após 5 anos de acompanhamento, a taxa de recidivas locais foi maior nas pacientes mutadas que foram tratadas com radioterapia em comparação com as pacientes sem mutações. Isso sugere que o efeito protetor da radioterapia tem um tempo limitado de eficácia.

Vários estudos sobre radioterapia utilizada para tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama analisados por Drooger et al. não mostraram aumento de risco de novos tumores contralaterais em função da radiação¹⁷. Os autores ressaltam que é importante perceber que existem vários fatores que dificultam a correta avaliação desse risco, como quimio e hormonioterapia concomitantes e mastectomias redutoras de risco.

De forma geral, podemos perceber que a radioterapia tem um efeito benéfico sobre a redução de recidivas locais a curto prazo, mas pode aumentar o risco de novos tumores a longo prazo.

Rastreamento

O rastreamento por métodos de imagem tem se mostrado uma importante estratégia na detecção precoce do câncer da mama feminina. Tem sido sugerido que pacientes com história familiar de cânceres de mama, ovário, tuba uterina ou peritônio sejam submetidas a aconselhamento genético, e aquelas consideradas como de maior risco sejam submetidas a pesquisa de mutações e rastreamento radiológico periódico. O momento de início desse rastreamento coincide com a maioridade civil que permite o consentimento, aos 18 anos de idade³.

Um grupo em que é especialmente importante o rastreamento intensivo e o encaminhamento para aconselhamento genético é aquele de pacientes jovens com tumores HER2+ ou triplo negativos, aonde a ocorrência de mutações é maior¹¹.

Diversas ferramentas informatizadas podem ser utilizadas para avaliação de risco, incluindo a *Ontario Family History Assessment Tool*, o *Manchester Scoring System*, o *Referral Screening Tool* (atualizado para B-RST), o *Pedigree Assessment Tool* e o *Family History Screen 7*. Essas ferramentas foram sumarizadas e podem ser consultadas na página *web* do *US Preventive Services Task Force*³¹.

Quanto à metodologia a ser utilizada, dois estudos mostraram a superioridade da RNM sobre a mamografia na detecção de tumores em pacientes portadoras de mutações, a exemplo do que ocorre na população geral^{32,33}.

Infelizmente, não existe evidência de que o rastreamento intensivo possa ter efeito sobre a sobrevivência das pacientes

Tabela 1. Doses estimadas (Gy) por diferentes tipos de radiação ionizante

Radiação ionizante	Dose
Raio X de tórax	0,0005 Gy
Mamografia diagnóstica (2007)	0,004 Gy
Mamografia diagnóstica (1965)	0,0186 Gy
Tomografia computadorizada de tórax	0,02 Gy
Sobreviventes da bomba atômica	0,02–5 Gy
Radiação de fundo-mama contralateral	0,5–4 Gy
Radiação de fundo-mama contralateral (estudos mais antigos)	Até 7 Gy
Radioterapia em manto (doença de Hodgkin)	30–40 Gy
Radioterapia adjuvante em câncer de mama	50 Gy (+16–20 Gy no leito tumoral)

Adaptado de Drooger et al.¹⁷

com mutações BRCA. As recomendações para essas pacientes são feitas com base nas evidências obtidas para a população em geral.

É, ainda, importante lembrar que o *screening* intensivo pode levar a um número aumentado de exames de imagem, biópsias e cirurgias desnecessárias, com consequente aumento da morbidade associada a esses procedimentos.

Medidas de redução de risco

Diversas medidas podem ser empregadas na redução do risco de desenvolvimento de câncer em mulheres com mutação de BRCA1/2. Essas medidas incluem modificação dos hábitos de vida, redução farmacológica e cirúrgica de risco.

Quimioprevenção

A redução de risco proporcionada por terapias antiestrogênicas com drogas, como o tamoxifeno, o raloxifeno e os inibidores de aromatase, variam em função da mutação apresentada. Ao lembrarmos que 69% dos tumores associados a mutação no BRCA1 e 16% daqueles associados ao BRCA2 são hormônio negativos³, o uso dessas medicações pode ser bastante limitado, ainda mais se consideramos a incidência de efeitos colaterais e comorbidades dessas drogas, como tromboembolismo, carcinoma de endométrio, artralgias e outras complicações. Não surpreendentemente, foi demonstrado um maior efeito protetivo do tamoxifeno em paciente com mutações do BRCA2 do que em BRCA1³⁴.

Cirurgia de redução de risco

Estudos com pacientes de alto risco e portadoras de mutações BRCA1/2 demonstraram que a cirurgia redutora de risco (CRR) pode reduzir a incidência de câncer de mama entre 85 e 100%^{35,36}.

Numa metanálise com onze estudos (sete estudos de coorte e quatro estudos caso controle), Valachis et al.³⁷ mostraram dados sobre o risco de um novo tumor primário na mama contralateral após uma média de 7 anos de seguimento entre pacientes com mutação BRCA1/2 e a população geral, sendo o risco relativo das pacientes mutadas de 3,56. Não foi encontrada diferença no risco de recidivas locais até 7 anos de seguimento; mas, após esse período, o RR das pacientes mutadas foi de 1,51. Não foram observadas diferenças significativas entre o padrão de recorrência local entre mutações BRCA1 e BRCA2. No entanto, as pacientes com mutações no BRCA1 tiveram um risco maior de novo tumor contralateral (RR 1,42). Dois fatores estiveram associados à menor risco de doença contralateral com alto nível de evidência, ooforectomia e idade avançada.

Pierce et al.³⁸ demonstraram que, quando tratado com cirurgia conservadora, o risco de recidiva local é de 23,5% contra 5,5% das pacientes tratadas com mastectomia. No entanto, não houve diferença significativa de recorrências à distância ou à sobrevida global.

Relação com a patologia

Tumores associados a mutações no BRCA1 frequentemente apresentam fenótipo basal e, consequentemente, doença mais agressiva. Essa associação não existe com o BRCA2, cujas neoplasias associadas exibem morfologia e fenótipo comparável ao câncer esporádico³⁷. O risco relativo de desenvolvimento de neoplasias triplo negativas em carcinoma da mama associado ao BRCA1 é de 5,65 em comparação com tumores esporádicos³⁹. No Brasil, Carraro et al. observaram associações significativas entre câncer de mama associado a BRCA1/2 a receptores hormonais negativos e triplo negativos¹¹.

Tipos de mutação

A maioria das mutações em ambos os genes são pequenas inserções ou deleções que resultam em *stop codons* prematuros⁴.

No Brasil, a mutação mais frequente no BRCA1 é a 5382insC (recentemente descrita como c.5266dup), que em nível mundial é a segunda em frequência, conforme dados do *Breast Cancer Information Core* (BIC, <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>). Essa mutação tem uma associação interessante descrita apenas no Brasil com câncer de mama bilateral⁴⁰. No gene BRCA2, a mutação mais frequente é a 6174delT.

Esses achados estão de acordo com aqueles de Cunha, que estudou população brasileira de origem judaica Ashkenazi e não judaica⁴¹.

Os tipos de mutação mais frequentes nos genes BRCA1/2 podem ser vistos nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Vinte mutações mais frequentes por designação do BRCA1 (BIC)

Designação	n
1. 185delAG	2038
2. 5382insC	1093
3. 4427T>C	251
4. S1613G	248
5. C61G	239
6. 2430T>C	229
7. IVS18+66G>A	222
8. 2201C>T	216
9. IVS16-92A>G	216
10. IVS16-68A>G	216
11. IVS8-58delT	214
12. P871L	211
13. IVS7-34C>T	207
14. E1038G	182
15. K1183R	164
16. R1347G	161
17. Q356R	155
18. 4184del4	143
19. M1008I	139
20. R1443X	136
Total de entradas	1531

Fonte: *Breast Cancer Information Core*.

Disponível em: <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>

Acesso em 30 de janeiro de 2015.

Tabela 3. Vinte mutações mais frequentes por designação do BRCA2 (BIC)

	Designação	n
1.	6174delT	1093
2.	H372N	396
3.	10590A>C	346
4.	F599S	345
5.	IVS16-14T>C	332
6.	IVS21-66T>C	319
7.	K3326X	301
8.	I2490T	240
9.	3624A>G	234
10.	IVS11+80delTTAA	221
11.	203G>A	206
12.	D1420Y	200
13.	E2856A	186
14.	7470A>G	183
15.	4035T>C	161
16.	Y42C	144
17.	S384F	143
18.	IVS8+56C>T	143
19.	P655R	142
20.	I505T	128
	Total de entradas	5463

Fonte: *Breast Cancer Information Core*.

Disponível em: <http://www.research.nhgri.nih.gov/bic/>

Acesso em 30 de janeiro de 2015.

Outros genes associados a câncer de mama

Foram descritas mutações em outros genes associados ao carcinoma da mama, incluindo genes de alta penetrância como TP53, CDH1 e possivelmente PALB2, genes de penetrância moderada como CHEK2 e ATM, além de outros com penetrância ainda não definida, como NBN, RAD51C, BRIP1, and BARD1. De todas essas, a mais comum no hemisfério norte é a do CHEK2, seguido pelo PALB2⁹, havendo pouca incidência de mutações desse gene descritas no Brasil.

No Brasil, a incidência da Síndrome de Li-Fraumeni com a mutação R337H é de cerca de 0,3% na população do sul e sudeste, sendo sugerida a pesquisa sistemática dessa mutação em todas as mulheres com cânceres de mama ou colorretal antes dos 36 anos⁴².

Conclusão

Há de ser ter em mente que a única forma de se fazer o diagnóstico de síndromes de câncer hereditário nas pacientes com câncer de mama é a realização de cuidadosa anamnese e do heredograma naquelas que relatam casos de malignidade em sua família. O heredograma é de simples realização e constitui-se na mais poderosa das ferramentas de seleção para encaminhamento ao aconselhamento genético e pesquisa de mutações.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma. Sítio WEB do inca: [cited 2015 Jan 13]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER cancer statistics review, 1975-2010 - previous version - SEER cancer statistics review; [cited 2015 Feb 1]. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/
3. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for brca-related cancer in women: A systematic review to update the U.S. Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):255-66.
4. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer*. 2000;88(6):1393-402.
5. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991;48(2):232-42.
6. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1457-62.
7. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. Population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 1997;60(3):496-504.
8. Yiannakopoulou E. Etiology of familial breast cancer with undetected BRCA1 and BRCA2 mutations: Clinical implications. *Cell Oncol (Dordr)*. 2014;37(1):1-8.
9. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 2015;121(1):25-33.
10. Hilbers FS, Vreeswijk MP, van Asperen CJ, Devilee P. The impact of next generation sequencing on the analysis of breast cancer susceptibility: A role for extremely rare genetic variation? *Clin Genet*. 2013;84(5):407-14.
11. Carraro DM, Koike Figueira MA, Garcia Lisboa BC, Ribeiro Olivieri EH, Vitorino Krepischi AC, de Carvalho AF, 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*. 2013;8(3):e57581.
12. Gomes MCB, Costa MM, Borojevic R, Monteiro ANA, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(3):349-53.
13. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(5):e95285.
14. Burgess M, Puhalla S. BRCA 1/2-mutation related and sporadic breast and ovarian cancers: More alike than different. *Front Oncol*. 2014;4:19.
15. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.

16. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet.* 2014;46(7):736-41.
17. Drooger JC, Hoening MJ, Seynaeve CM, Baaijens MH, Obdeijn IM, Sleijfer S, et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2014;41(2):187-96.
18. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: Retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012;345:e5660.
19. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest x-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS collaborators' group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3361-6.
20. Lecarpentier J, Noguès C, Mouret-Fourme E, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Caron O, et al. Variation in breast cancer risk with mutation position, smoking, alcohol, and chest x-ray history, in the french national BRCA1/2 carrier cohort (GENEPSO). *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):927-38.
21. John EM, McGuire V, Thomas D, Haile R, Ozcelik H, Milne RL, et al. Diagnostic chest x-rays and breast cancer risk before age 50 years for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(9):1547-56.
22. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):402-6.
23. Goldfrank D, Chuai S, Bernstein JL, Ramon Y, Cajal T, Lee JB, et al. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutations in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2311-3.
24. Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Armel S, Lynch HT, et al. Mammography screening and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):113-8.
25. OncoLine [internet] [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer - Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. [cited 2015 Feb]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/guidance-familial-breast-cancer-pdf>
27. National Comprehensive Cancer Network. Breast-screening 2. [cited 2015 Jan]. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
28. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):287-96.
29. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet.* 2002;359(9316):1471-7.
30. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, van Geel AN, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer EJ, et al. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2004;40(8):1150-8.
31. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement: BRCA-Related cancer: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing - US preventive services task force. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/brca-related-cancer-risk-assessment-genetic-counseling-and-genetic-testing>
32. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer.* 2006;106(11):2318-26.
33. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer.* 2011;117(17):3900-7.
34. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol.* 2010;23 Suppl 2:S46-51.
35. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010;304(9):967-75.
36. Skytte AB, Crüger D, Gerster M, Lænkholm AV, Lang C, Brøndum-Nielsen K, et al. Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clin Genet.* 2011;79(5):431-7.
37. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in brca-mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443-55.
38. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):389-98.
39. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Clin Genet.* 2014;85(1):43-8.
40. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in latin america. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1):234-40.
41. Cunha DRD. Estudo de mutações no gene BRCA na população Ashkenazi e não Ashkenazi com histórico para câncer de mama e/ou ovário [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011
42. Achatz MIASW. Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene TP53 em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like: impacto dos polimorfismos intragênicos do TP53 e de genes que regulam a atividade da p53 [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008