

MUTAÇÃO NO GENE *BRCA2* E CHANCES DE DESENVOLVER CÂNCER DE MAMA PELA HISTÓRIA FAMILIAR

Data de aceite: 01/11/2023

Daiany Schmiedel dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Julia Gonçalves Queiroz

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lívia Valle dos Santos Silveira

Aline Ferreira de Jesus

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de mama hereditário está relacionado a mutações nos genes *BRCA1/BRCA2*. Técnicas de imagem são prevalentes para diagnóstico e testes genéticos são interessantes para prevenção e vigilância.

RELATO DE CASO: Nódulos BIRADS II na mama em mulher de 38 anos. Mãe com câncer de mama com mutação em *BRCA2*. Avó materna e tia materna com câncer de mama. **RESULTADOS:** O risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida para a paciente foi de 17%. Além disso, a estimativa de risco para *BRCA2* positivo foi maior comparada às mulheres não portadoras da variante. **DISCUSSÃO:** Devido ao risco de desenvolvimento de câncer, indica-se excisão da lesão com biópsia de linfonodo sentinela. Ainda, é recomendada irradiação acelerada parcial da mama ou lumpectomia. **CONCLUSÃO:** O câncer de mama pode ser causado por mutações no *BRCA2*, e pode ser associado com hábitos de vida, menarca e menopausa,

sendo medidas profiláticas necessárias.

PALAVRA-CHAVE: *BRCA2* 1. Câncer 2. Hereditário 3. Mama 4.

***BRCA2* GENE MUTATION AND CHANCES OF DEVELOPING BREAST CANCER BY FAMILY HISTORY**

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary breast cancer is related to mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes. Imaging techniques are prevalent for diagnosis and genetic testing is important for prevention and surveillance. **CASE REPORT:** BIRADS II nodules in the breast of a 38-year-old woman. Mother with *BRCA2*-mutated breast cancer. Maternal grandmother and maternal aunt with breast cancer. **RESULTS:** The lifetime risk of developing breast cancer for a patient was 17%. In addition, the risk estimate for positive *BRCA2* was higher compared to women who did not carry the variant. **DISCUSSION:** Due to the risk of developing cancer, excision of the lesion with sentinel lymph node biopsy is indicated. In addition, accelerated partial breast irradiation or lumpectomy is recommended. **CONCLUSION:** Breast cancer can be caused by mutations in *BRCA2*, and can be associated with lifestyle habits, menarche and menopause, and prophylactic measures are allowed.

KEYWORDS: *BRCA2* 1. Cancer 2. Hereditary 3. Breast 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama hereditário é reconhecido pela forte herança genética. Na maioria dos casos, esse câncer está relacionado a variantes patogênicas nos genes *BRCA1/BRCA2*. O risco de câncer de mama nas pacientes que portam a variante patogênica de *BRCA1* e *BRCA2* é de aproximadamente 65% e 45%, respectivamente. O diagnóstico de pacientes com câncer de mama durante a estadia inicial é um importante aspecto no tratamento do câncer de mama.⁵ Dentre as diferentes opções de diagnóstico, as técnicas de imagem ainda são prevalentes dentro das abordagens que podem fornecer dados importantes sobre pacientes com câncer de mama.⁶ Além disso, o teste genético para mutações em *BRCA* é interessante no que tange a ajudar pacientes de alto risco (porém não afetadas ainda) sobre prevenção e/ou vigilância, além de direcionar mulheres já afetadas a escolherem a melhor quimioterapia.⁷

RELATO DE CASO

M.M., mulher, 38 anos, branca, medindo 1.79 metros de altura e pesando 74 kg. Paciente relata menarca aos 17 anos, primeira paridade aos 22 anos e ciclo menstrual regular. Relata ter notado nódulos na mama esquerda, confirmados pela US: 1 nódulo de 12mm x 23 mm / 1 nódulo de 221 mm x 38mm, classificado como BIRADS II. Mamas muito densas (mais de 50%). Paciente relata dor nas mamas fora do período menstrual. Relata que a mãe, de 60 anos, foi diagnosticada com câncer de mama bilateral devido a mutação em *BRCA2* aos 49 anos. Avó materna, 97 anos, diagnosticada com câncer

de mama esquerda aos 71 anos. Irmã de 39 anos sem alterações. Irmã de 36 anos com nódulos nas duas mamas classificados como BIRADS II. Tia materna que faleceu aos 56 anos devido a câncer de mama bilateral invasivo que sofreu metástase.

RESULTADOS

O heredograma da paciente demonstra história familiar positiva para câncer de mama, sendo evidenciado que todas as mulheres da primeira e da segunda geração materna tiveram a doença (Figura 1).

De acordo com dados da plataforma *Breast Cancer Risk Assessment Tool*, a paciente possui um risco de 0,8% de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos, sendo essa porcentagem 0,3% maior quando comparado à mulheres da mesma idade e raça/etnia com risco médio de desenvolver câncer de mama (Figura 2).¹⁸

Já o risco de desenvolver câncer ao longo da vida é de 17%, sendo esse risco 4,6% maior do que em mulheres da mesma idade e raça/etnia com risco médio de desenvolver câncer de mama (Figura 2).¹⁸

Resultados adquiridos na ferramenta *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)* evidenciam que a chance da mulher portadora de mutação no gene *BRCA2* desenvolver câncer de mama é muito maior quando comparado com uma não-portadora (Figura 3).¹⁹

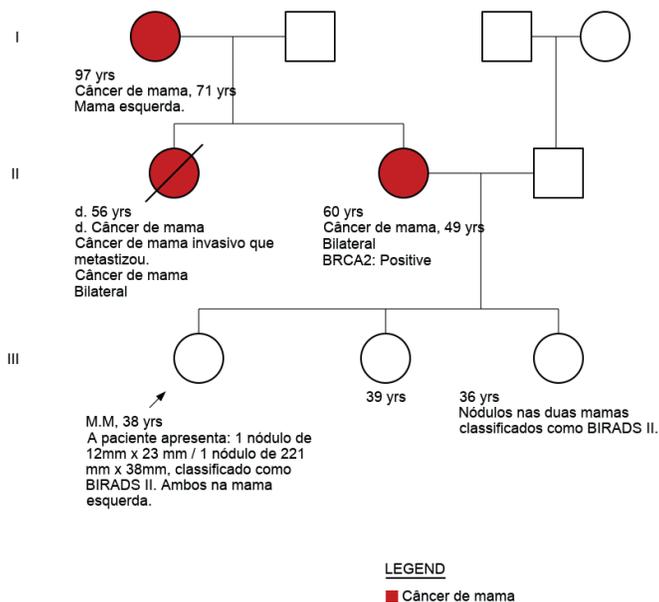


Figura 1: Heredograma da paciente. Na primeira geração, avó materna de 97 anos com câncer de mama esquerda aos 71 anos; na segunda geração, mãe de 60 anos com câncer de mama bilateral e positivo para *BRCA2* aos 49 anos, além de tia materna que faleceu aos 56 anos devido a câncer de mama bilateral invasivo com metástases. Na terceira geração, irmã de 39 anos sem câncer e irmã de 36 anos com nódulos nas duas mamas, classificados como BIRADS II. Por fim, a paciente de 39 anos no relato de caso com nódulos nas duas mamas classificados como BIRADS II.

Fonte: *Family History Tool Invitae*.¹⁷

5-Year Risk of Developing Breast Cancer	
Patient Risk	Average Risk
0.8%	0.5%
Lifetime Risk of Developing Breast Cancer	
Patient Risk	Average Risk
17%	12.4%

Figura 2: Risco absoluto de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos e até os 90 anos, cujo risco na paciente é de 0.8% comparado a um risco médio de 0.5%. Além disso, o risco de desenvolver câncer de mama até os 90 anos na paciente é de 17%, comparado com um risco médio de 12.4% .

Fonte: *Breast Cancer Risk Assessment Tool*.¹⁸

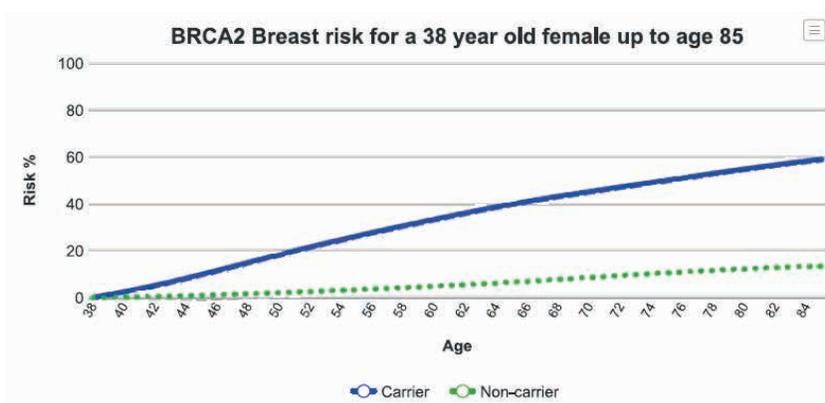


Figura 3: Gráfico mostrando a relação entre a idade de pacientes *BRCA* positivo com o risco de desenvolver câncer de mama, sendo que o risco da paciente aumenta a partir de seus 38 anos até a idade de 85 anos em diante, comparado aos pacientes da mesma idade.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.¹⁹

DISCUSSÃO

O câncer pode-se desenvolver esporadicamente, porém, existem casos em que a doença ocorre em decorrência de mutações germinativas em genes, como, por exemplo, no *BRCA2*, perdendo sua função de reparo de fitas de DNA instáveis e, por conseguinte, gerando células neoplásicas.¹ Ademais, o risco de progressão para câncer devido mutação de *BRCA1* é de 65% e de *BRCA2* é de 45% ao longo da vida, como também foi demonstrado um RR (Risco Relativo) de 11,4 (IC 95%) para mutação no gene *BRCA1* e 11,7 (IC 95%) para o gene *BRCA2*.^{1,5} Ademais, a literatura aponta associações com fatores de risco modificáveis como álcool e tabagismo. Associam-se, também, fatores de risco não modificáveis, como sexo, idade e história familiar de câncer de mama.¹ Esses serão discutidos adiante.

Referência internacional em oncologia, o *National Comprehensive Cancer Network*

(NCCN) pontua tratamentos diferentes para cada estadiamento de câncer mamário, baseado no sistema TNM. Nesse sentido, a *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* define o estadiamento da seguinte forma: “T” representa o tamanho do tumor, sendo classificado em Tx (tumor primário não pode ser avaliado), T0 (o tumor primário não foi localizado) e T1, T2, T3, T4 (cada um indica o tamanho do tumor). Em seguida, “N” representa os linfonodos regionais, com classificações em NX (linfonodo não pode ser avaliado), N0 (linfonodos regionais sem neoplasias) e N1, N2, N3, N4 (quantidade de linfonodos regionais com metástases). Por fim, há o “M”, cuja classificação é pela metástase, sendo MX (não pode ser avaliado), M0 (não há metástase) e M1, M2, M3, M4 (há metástase).²⁴

Outro ponto, nessa temática, é a relação entre testagem genética preditiva e transtornos psicológicos que sua realização pode acarretar. Nesse sentido, medo, insegurança e ansiedade são comuns entre pacientes, especialmente devido às expectativas relacionadas ao resultado e à tomada de decisões quanto ao seu futuro.² Por outro lado, há forte correlação entre depleção do *BRCA2* e o câncer de mama, sendo, portanto, essencial o cuidado do médico ao acolher e ao ajudar o paciente na decisão das condutas durante o acompanhamento genético.⁷

No que tange ao rastreio, a mamografia de rastreamento seguida por tratamento leva a uma redução da mortalidade geral, sendo recomendada pela *American Cancer Society* a partir dos 45 anos nas mulheres, ou antes, dependendo da preferência individual. Além disso, pode ser complementada com outros exames de imagem em casos que a paciente apresente alto risco, possibilitando a detecção adicional de cânceres que são mamograficamente ocultos.^{3,5,22}

Em presente estudos, a ressonância magnética (RM) de mama é recomendada como adjuvante da mamografia pela *American Cancer Society* em casos em que as pacientes possuem risco de câncer de mama ao longo da vida superior a 20%, como é o caso de mulheres com mutações genéticas que conotam um risco aumentado de câncer de mama. Além disso, a ultrassonografia pode ser uma opção interessante para rastreio em mulheres para mulheres com mamas densas.³ Importa afirmar que essa forma de rastreio isoladamente não tem se mostrado efetiva, a não ser que seja combinada a uma terapia adjuvante como, por exemplo, a quimioterapia, cuja eficácia foi de uma redução da taxa de mortalidade entre 25% a 38%.²²

Na clínica, o tecido com alteração patológica é obtido por aspiração com agulha fina, biópsia central ou excisão cirúrgica.³ Há também a possibilidade de radiografia de tórax e de exames laboratoriais de sangue como forma suficiente de estadiamento de uma paciente com câncer de mama em estágio clínico I e II sem sintomatologia de doença metastática. Em casos de suspeita da doença avançada, as diretrizes da NCCN recomendam tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve ou TC de tórax com RM de abdome e pelve. O teste de mutações hereditárias inicialmente envolve o sequenciamento de *BRCA1* e *BRCA2* e, atualmente, inclui o envolvimento de deleções e duplicações maiores em *BRCA1* e *BRCA2*.⁴

O câncer de mama hereditário pode estar relacionado às variantes patogênicas de *BRCA1* e *BRCA2*, e há variados fatores de risco e hábitos de vida associados e citados na literatura¹⁶. Portanto, quanto à faixa etária, de acordo com a *American Cancer Society*, nos Estados Unidos no ano de 2014, o câncer de mama foi o principal causador de óbitos acima dos 40 anos, sendo que na faixa etária entre 40 a 59 anos houve 10.708 óbitos em um total de 49.683 óbitos. Já na faixa etária entre 60 a 79 anos, houve 18.461 óbitos em um total de 136.649 óbitos, e em mulheres com mais de 80 anos, 10.991 óbitos em um total de 88.842 óbitos.⁸

Além disso, estudos comparando a Inglaterra e País de Gales entre 1973-1977 mostrou um RR (Risco Relativo) da mutação de *BRCA2* em mulheres na idade de 20 a 29 anos de 19 (4,5-81) e para mulheres entre 60 e 69 anos um RR de 11 (6,3-20). Outro ponto observado nesse mesmo estudo foi a associação entre tabagismo e câncer, visto que o risco de desenvolvimento da doença em mulheres tabagistas com história familiar de câncer de mama era relativamente maior do que as que não possuíam histórico familiar.¹⁰

Quanto à relação hormonal e menstrual, há pesquisas na literatura que apontam associações com o risco de câncer de mama. Nesse sentido, enquanto a menarca precoce pode aumentar esse risco, a gravidez pode diminuir e, apesar de variar de acordo com a idade, a menopausa precoce também parece diminuir o risco.¹¹ Observa-se que a menopausa induzida cirurgicamente através de ooforectomia bilateral reduz o risco de câncer de mama; ainda, o uso de contraceptivos hormonais contendo estrogênio e progesterona trouxe um risco maior entre mulheres que utilizavam quando comparado às mulheres que nunca utilizaram, sendo que o período de uso tinha relação direta com o crescimento da chance do desenvolvimento de câncer de mama.^{12,13} Ademais, o consumo de álcool é outro hábito de vida que pode ter associação com o câncer de mama, já que estudos caso-controle apontam que o consumo de bebidas alcoólicas diariamente entre mulheres com câncer de mama gera risco aumentado quando comparado a quem nunca bebeu em cerca de 82% [OR: 1,82 ; IC (1.01–3.28)].¹⁴

Para o tratamento, inclui-se mastectomia, quimioterapia, radioterapia, inibidores de PARP (poli-ADP-ribose polimerase), entre outros.¹⁵ Nesse contexto, merece especial destaque o tratamento farmacológico, sendo necessário compreender que *BRCA1* e *BRCA2* são genes que regulam a transcrição e o reparo do DNA e, portanto, uma mulher com deleção ou mutação destes genes é deficiente nessa forma de manter a integridade do material genético. Dessa forma, de maneira compensatória, há a ativação de outros mecanismos de reparo celular, como as enzimas PARP, que acabam por facilitar a proliferação tumoral ao evitar que células cancerígenas defeituosas sejam mantidas. Assim, inibidores desta via agem sobre essas enzimas, tornando o DNA instável e assim provocando a apoptose das células tumorais.²³

De acordo com o *NCCN - Breast Cancer Screening and Diagnosis*, pacientes de idade igual ou superior a 30 anos que apresentam dores nas mamas e nódulos palpáveis devem

passar pela mamografia e tomossíntese mamária ou mamografia com contraste (MCC) com ultrassonografia para diagnóstico. Nesse contexto, é possível classificar os achados em categorias, que no caso da paciente é de BI-RADS 2, ou seja, achados benignos. Caso seja clinicamente suspeito, deve-se realizar biópsia com uso de agulha grossa do nódulo; caso benigno e concordante com a imagem estabelecida por radiologista, deve-se realizar exame físico e de imagens em 6 ou 12 meses para até 1 ano para avaliar se existem alterações. Em contrapartida, se normal, deve-se continuar o acompanhamento, e, por fim, se houver significativo aumento de tamanho ou sintomas suspeitos, é necessário cirurgia excisional a fim de avaliar a malignidade ou benignidade do tumor.²⁰

Assim, em casos de câncer confirmado, de acordo com o *NCCN - Breast Cancer Treatment*, se a neoplasia for não invasiva, como Carcinoma ductal *in situ* (CDIS), é possível realizar o tratamento primário por meio de diversas alternativas como: I. Lumpectomia (Retirada parcial da mama e das áreas adjacentes), sem cirurgia de linfonodos, somado à radioterapia total da mama; II. Mastectomia total com ou sem biópsia de linfonodo sentinela; III. Lumpectomia sem cirurgia de linfonodos somado a irradiação acelerada parcial da mama; ou IV. Lumpectomia sem cirurgia de linfonodos e sem radioterapia. Entretanto, se o câncer for invasivo, o tratamento depende do estadiamento do tumor, como no caso Tis,N0,M0 (“Tis” significa que o tumor localiza-se nas camadas superficiais do tecido; “N0” indica que não existe acometimentos dos linfonodos regionais; “M0” significa que não há metástases) sendo o tratamento recomendado a lumpectomia com estadiamento axilar cirúrgico com radioterapia total da mama.²¹

Por fim, se o padrão histológico for Ductal/NTEy (carcinoma de nenhum tipo especificado), lobular, misto, micropapilar ou metaplásico, o tratamento depende do status do receptor hormonal ou status do receptor HER2. Portanto, no caso de receptor hormonal positivo (célula cancerígena com receptores para estrogênio e progesterona) e HER2 positivo, que é o subtipo do câncer de mama que expressa o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e é caracterizado pela agressividade e grande sensibilidade a terapias fundamentadas em anticorpos monoclonais direcionadas a HER2, o NCCN considera a terapia endócrina adjuvante somada à quimioterapia adjuvante com trastuzumabe o melhor tratamento.²¹

Para finalizar, o acompanhamento deve ser feito com exame físico de 1 a 4 vezes por ano durante 5 anos. Após esse período, ele deve ser realizado anualmente, enquanto que a mamografia é aconselhável realizar a cada 12 meses.²¹

No caso presente, a paciente possui uma chance maior em 4,6% de desenvolver câncer ao longo da vida comparado com mulheres da mesma raça, idade e etnia, segundo o *Breast Cancer Risk Assessment Tool*, e a chance desta adquirir câncer também aumenta devido a mutação *BRCA2*, presente na história familiar, de acordo com o *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.^{18,19} Portanto, medidas profiláticas são imprescindíveis, como o teste genético, a mamografia recomendada pela *American Cancer Society* a partir

dos 45 anos, ou antes, dependendo da preferência individual, a fim de se obter diagnóstico precoce. Ademais, em casos de mamas muito densas, a ultrassonografia também pode ser solicitada.³ Assim sendo, a paciente do caso em questão pode utilizar de alguma dessas medidas profiláticas, objetivando otimizar seu tratamento, caso o resultado seja positivo. Por fim, visto que a paciente em questão apresenta 38 anos, deve-se discutir os riscos do uso de contraceptivos hormonais, dado que estudos recentes apontam relação importante entre tais medicamentos e o início precoce do desenvolvimento da doença.¹³

Também é importante salientar que a paciente apresenta sinais e sintomas importantes, como presença de nódulos BIR-RADS 2, dor nas mamas fora do período menstrual e mamas com densidade maior do que 50%. Portanto, pode ser realizada uma biópsia com agulha grossa, a fim de definir a malignidade dos nódulos da paciente, seguido para tratamento com lumpectomia com estadiamento axilar cirúrgico e radioterapia total da mama.²¹

CONCLUSÃO

A partir do relato de caso, foi possível montar o heredograma da paciente, indicando história familiar positiva para câncer de mama (Figura 1). Utilizando as ferramentas de oncogenética, disponíveis online, estima-se que ela possui risco elevado de desenvolver câncer, quando comparada à média populacional - risco de 0,8% nos próximos 5 anos e, ao longo da vida, essa probabilidade aumenta para 17% (Figura 2). Nesse sentido, como a mutação no gene *BRCA2* leva a um risco maior de desenvolver câncer de mama (Figura 3) e a paciente possui tal variante na família, há indicação de aconselhamento genético para rastreio de tal mutação, segundo as diretrizes do NCCN. Além disso, recomenda-se também a realização de biópsia por agulha grossa dos nódulos apresentados na história clínica, visto que a paciente possui idade maior que 30 anos, dores nas mamas fora do período menstrual e nódulos palpáveis BIRADS 2. A partir disso, há de se definir se há benignidade ou malignidade dos nódulos: sendo maligno, o estadiamento é essencial na elaboração da conduta clínica e no estabelecimento de prognóstico. Por fim, o acompanhamento deve ser realizado de acordo com as particularidades do paciente, de maneira a preconizar o diagnóstico precoce, mediante realização de exames de triagem periódicos, e incentivar o rastreio e a prevenção do câncer de mama na população em risco.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1º de maio de 2020;65:18–31.
2. Salles AA. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. *Rev Bras Saude Mater Infant*. dezembro de 2010;10:s271–7.
3. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1º de fevereiro de 2016;57(Supplement 1):9S-16S.
4. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular Testing in Breast Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. maio de 2019;(39):e1–7.
5. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies - PMC [Internet]. [citado 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822003/>
6. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(7):5200–13.
7. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 Mutations and Breast Cancer. *Discovery Medicine*. 25 de novembro de 2011;12(66):445–53.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 - Siegel - 2017 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [citado 31 de julho de 2022]. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387>
9. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF. 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*. 2003 May;72(5):1117-30. doi: 10.1086/375033. Epub 2003 Apr 3. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2003 Sep;73(3):709. PMID: 12677558; PMCID: PMC1180265.
10. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4. PMID: 29162146; PMCID: PMC5698948.

11. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Nov 15;152(10):950-64. doi: 10.1093/aje/152.10.950. PMID: 11092437.
12. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972 Mar;48(3):605-13. PMID: 5058966.
13. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732. PMID: 29211679.
14. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108(1):113-20. doi: 10.1007/s10549-007-9578-8. Epub 2007 Apr 28. PMID: 17468952.
15. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021 May;16(3):255-282. doi: 10.1007/s11523-021-00796-4. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710534; PMCID: PMC8105250.
16. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
17. Invitae [Internet]. www.invitae.com. Available from: <https://www.invitae.com/en>
18. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. Breast Cancer Risk Assessment Tool. 2019. Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
19. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
20. nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
21. Login [Internet]. NCCN. [cited 2023 Aug 19]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-portuguese.pdf
22. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 27;353(17):1784–92.
23. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Mar 20];35(2):135–43. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13870>
24. KEUNG, E. Z.; GERSHENWALD, J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 18, n. 8, p. 775–784, 18 jul. 2018.
25. nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf