

UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIOS

Data de aceite: 01/11/2023

João Pedro dos Santos da Paixão

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

Mateus Lacerda de Souza

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

Livia Valle dos Santos Silveira

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC) se associa com variantes patogênicas de *BRCA* e predispõe múltiplos tipos de câncer. **RELATO DE CASO:** Mulher branca, 45 anos; perimenopausa sob reposição hormonal; mamas heterogeneamente densas BI-RADS III; cânceres de mama e ovário e mutação *BRCA1* familiar. **RESULTADOS:** Baseado na história clínica da paciente, estima-se risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama, mediante uso de ferramentas de oncogenética. Quanto à média da população, a projeção do BCRiskTool indicou risco de 3,1 vezes em cinco anos, enquanto o IBIS apresentou 6,2 vezes em dez anos. **DISCUSSÃO:** A conduta foi estabelecida a partir das diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Society for Medical Oncology (Esmo) e cumpre diversas etapas: aconselhamento, testagem, terapia, rastreamento e rede de apoio. **CONCLUSÃO:** O emprego

de tais ferramentas é imprescindível no aprimoramento da prática clínica e dos serviços de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA* 1. Câncer 2. Mama 3. Ovário 4. Risco 5. Síndrome 6.

AN INTEGRATED APPROACH TO HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) is associated with pathogenic variants of *BRCA* and predisposes multiple types of cancer. **CASE REPORT:** White woman, 45 years old; perimenopause on hormone replacement; BI-RADS III heterogeneously dense breasts; breast and ovarian cancers and familial *BRCA1* mutation. **RESULTS:** Based on the patient's clinical history, a high risk of developing breast cancer is estimated using oncogenetic tools. As for the population average, the BCRiskTool projection indicated a risk of 3.1 times in five years, while the IBIS presented 6.2 times in ten years. **DISCUSSION:** The conduct was established based on the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society for Medical Oncology (Esmo) and follows different steps: counseling, testing, therapy, screening and support network. **CONCLUSION:** The use of these tools is essential for the improvement of clinical practice and health services.

KEYWORDS: *BRCA* 1. Cancer 2. Breast 3. Ovary 4. Risk 5. Syndrome 6.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama, segundo a *National Cancer Institute* (NCI), é definido como o câncer que se forma a partir dos tecidos da mama. Há dois tipos de câncer de mama: o carcinoma ductal e o carcinoma lobular. O primeiro, e mais comum, origina-se dos ductos lácteos, que transportam o leite da mama até o mamilo, ao passo em que os cânceres do segundo tipo se originam das glândulas lácteas, que produzem o leite, e são menos comuns.¹ Somado a isso, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), define esse grupo de doenças da mama como heterogêneo, em que cada caso apresenta diferentes comportamentos, manifestações, morfologias, traços genéticos e resposta terapêutica. Portanto, apesar dos cânceres apresentarem um local de ocorrência em comum, ainda oferecem desafios em virtude das suas particularidades.³

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC, em inglês), de acordo com a NHI, é conceituado como condição hereditária na qual o risco de câncer de mama (especialmente antes dos 50 anos) e câncer de ovário é maior que a média. Certas mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* causam a maioria dos casos da síndrome, cujos portadores também apresentam maior predisposição ao câncer de pâncreas, ao melanoma e ao câncer de próstata.²

Nas condições normais de função, ambos os genes, *BRCA1* e *BRCA2*, estão diretamente envolvidos no reparo da molécula de DNA quando essa é quebrada. Desse modo, as proteínas codificadas, com 1.863 e 3.418 aminoácidos, respectivamente, formarão

complexos responsáveis por promover a recombinação homóloga do DNA para reconstruí-lo após o dano. Entretanto, em condições de disfunção, as mutações descritas, 1.639 de *BRCA1* e 1.853 de *BRCA2*, se distribuem ao longo do gene, não havendo um ponto de maior incidência. Sobre isso, os tipos mais comuns de mutação são pequenas inserções ou deleções de unidades de nucleotídeos no DNA, que levam ao erro da síntese. Logo, a falha da cadeia de produção das proteínas implica a perda da sua função reparadora.⁴

O diagnóstico da síndrome é feito por meio do sequenciamento do DNA e da identificação de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. O teste é solicitado pelo profissional quando o paciente apresenta histórico da doença e familiar compatíveis com os critérios indicados pelo órgão de referência no assunto. A prevalência das variantes patogênicas dos genes *BRCA* na população é de 1/400-500, desconsiderando-se judeus da etnia Ashkenazi, entre os quais a prevalência é de 1/40.⁵

RELATO DE CASO

R.F, mulher, 45 anos, branca, medindo 1,75 m de altura e pesando 65 kg. Paciente relata menarca aos 15 anos, primeira paridade aos 22 anos e ciclo menstrual com dismenorréia/perimenopausa. Relata menstruações a cada 3 meses (possível perimenopausa). Relata terapia de reposição hormonal (combinada) para redução de sintomas menopáusicos há pelo menos 7 anos. Na mamografia, observa-se mamas de anatomia, volume e contornos normais, heterogeneamente densas. Complexos mamilos areolares sem alterações. BI RADS III: achados provavelmente benignos. A paciente relata que mãe de 85 anos já teve câncer de mama e avó paterna teve câncer de ovário aos 69 anos. Possui 3 irmãs: uma de 52 anos que aos 50 anos descobriu câncer de mama bilateral devido a mutação em *BRCA1*, uma irmã de 59 anos que possui câncer de mama devido a mutação em *BRCA1* e uma de 47 anos sem relatos clínicos (Figura 1).

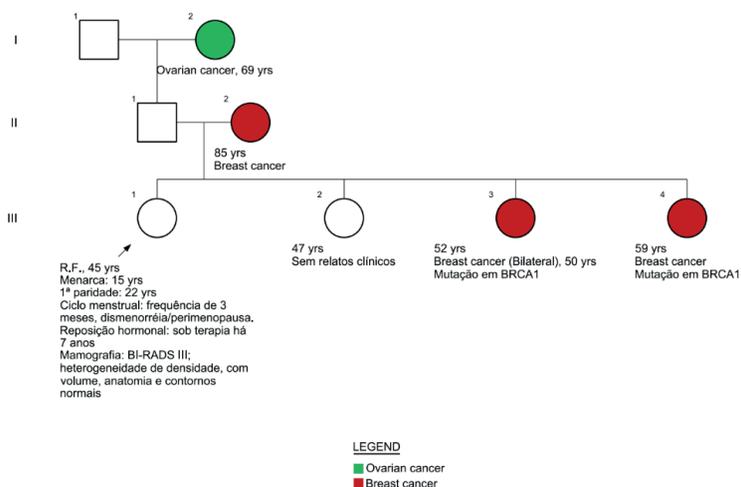


Figura 1: Heredograma da paciente, evidenciando importante histórico familiar: cânceres de mama (vermelho) e de ovário (verde) em parentes de primeiro e segundo graus. Avó (I, 2) com câncer de ovário, mãe (II, 2) com câncer de mama e irmãs (III, 3 e 4) com câncer de mama e mutação de *BRCA1* identificada.

Fonte: *Invitae Family History Tool*.¹⁸

RESULTADOS

Os resultados são baseados em verificações realizadas em três diferentes plataformas: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*, *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2Me)* e *Breast Cancer Risk Tool (BCRiskTool)*.¹⁵⁻¹⁷

A partir da história clínica e das ferramentas em questão, foi possível estabelecer projeções do risco de desenvolvimento de câncer de mama em função do tempo e ao longo de toda a vida. A partir da ferramenta *Ask2me*, o risco de desenvolvimento de câncer de mama e de ovário tiveram seu risco traçado entre aqueles em posse do alelo mutado de *BRCA1* e não-portadores. De modo geral, entre 45 e 85 anos, tal risco é superior a 10% entre aqueles que não carregam a mutação, enquanto que esse valor é superior a 60% entre aqueles que apresentam a mutação (Figura 3). Essa relação quanto ao câncer de ovário foi inferior a 5% e superior a 65%, respectivamente (Figura 3). Na mesma faixa etária, a projeção do risco em função da idade também foi traçada pela ferramenta (Figura 4 e Figura 5). Desse modo, pode-se observar a magnitude com que a mutação de *BRCA1* influencia a ocorrência dos cânceres de mama e de ovário.¹⁶

Na avaliação do *BCRiskTool*, o risco de apresentação do câncer de mama pela paciente nos próximos 5 anos é de 3,1%, enquanto a média de risco é de 1% entre mulheres da mesma idade e raça/etnia na população dos Estados Unidos (Figura 6), ou seja, o risco da paciente é 3,1 vezes o risco da média corrigida da população.¹⁷ Segundo o *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*, o histórico clínico da paciente resultou em um

risco de câncer de mama de 14,3% após dez anos, enquanto esse valor foi de 2,3% para a população, representando um risco de cerca de 6,2 vezes (Figura 2).¹⁵ Logo, apesar da diferença metodológica do cálculo entre os dois programas, sugere-se aumento do risco relativo de câncer com o envelhecimento. A probabilidade de que a paciente seja portadora do alelo mutado do *BRCA1* é de 37%. Ao longo de toda a vida, o *BCRiskTool* indicou um risco de 31,2% de desenvolvimento de câncer de mama na paciente, enquanto a média corrigida por idade e raça/etnia foi de 11,9%.¹⁷

IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool

- Risco de câncer após 10 anos: 14,3%
- Risco de câncer na população em geral em 10 anos: 2,3%
- Risco de vida: 30,2%
- Risco de vida na população em geral: 12,3%
- Probabilidade de mutação no gene *BRCA1*: 37%
- Probabilidade de mutação no gene *BRCA2*: 0,06%

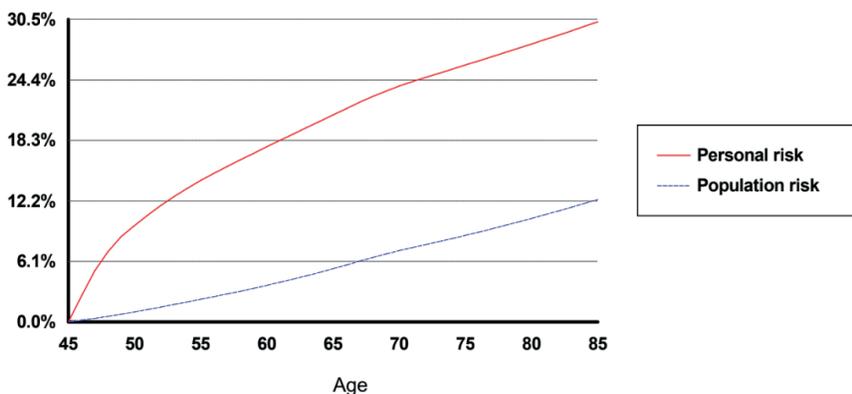


Figura 2: Risco de desenvolvimento de câncer de mama na paciente (vermelho) e na população em geral (azul) de acordo com a idade. A projeção do risco de desenvolvimento de câncer de mama pela paciente a partir do seu histórico clínico é maior do que aquilo que é previsto na população.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*.¹⁵

ASK2ME

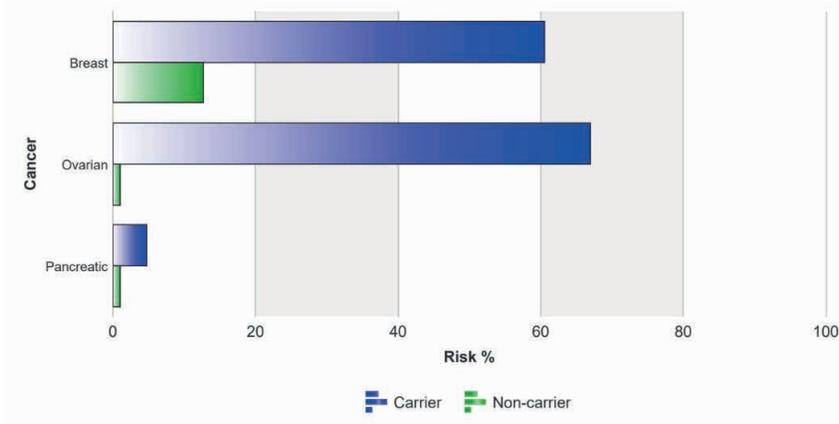


Figura 3: Risco de desenvolver câncer de mama, ovário ou pâncreas para uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 45 anos até 85 anos. O risco de câncer de mama entre portadores da mutação é de cerca de 60%, enquanto o risco de não portadores é de 13%. Quanto às neoplasias de ovário, a relação é de 67% e de 1%, respectivamente. Em câncer de pâncreas, portadoras apresentam risco de 5%, enquanto que não-portadoras apresentam apenas 1% de risco.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.¹⁶

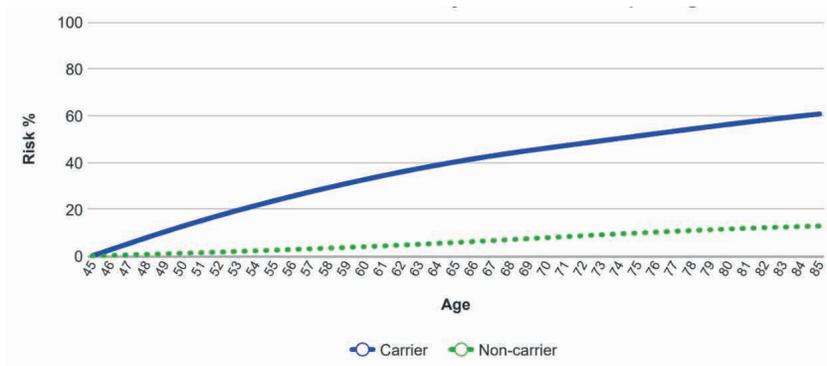


Figura 4: Risco de desenvolver câncer de mama em mulher portadora de mutação de *BRCA1*, de 45 anos até 85 anos. A partir dos 45 anos, o risco de câncer é maior entre portadoras da variante deletéria do que entre aqueles isentos da mutação. Aos 85 anos, o valor máximo acumulado é de cerca de 60% e 15%, respectivamente, ou seja, a razão entre os riscos é de aproximadamente quatro vezes.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.¹⁶

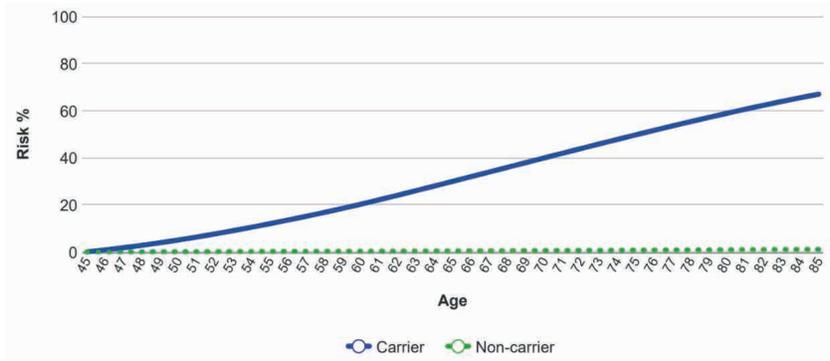


Figura 5: Risco de desenvolver câncer de ovário de uma mulher portadora de mutação de *BRCA1* de 45 anos até 85 anos, aumentado quando em comparação a não portadoras. O risco de câncer entre carreadores da variante deletéria, de aproximadamente 70% aos 85 anos, é maior do que entre aqueles isentos da mutação, próximo de zero.

Fonte: *All Syndromes Known to Man Evaluator (Ask2me)*.¹⁶

BCRiskTool

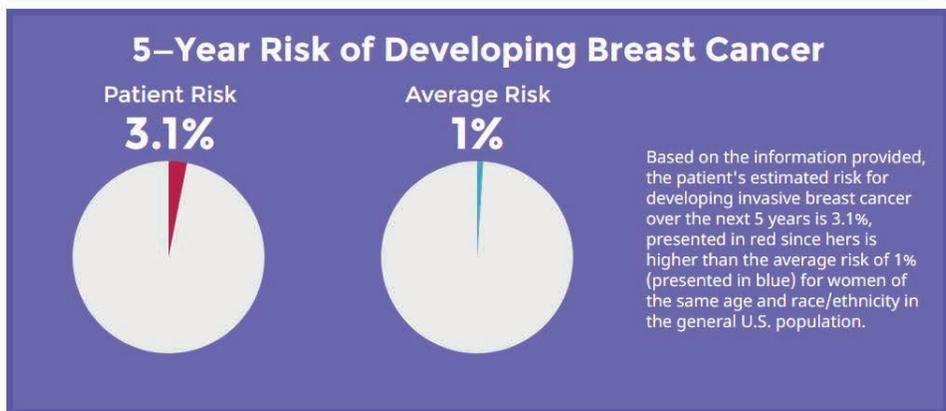


Figura 6: Risco de desenvolvimento do câncer de mama por R.F nos próximos cinco anos em comparação com a população geral. Em cinco anos, a paciente apresenta 3,1% de risco, enquanto a média populacional corrigida por idade e por etnia é de 1%. A razão dos riscos indica tendência ao câncer da paciente, em cinco anos, de 3,1 vezes maior sobre a estimativa geral.

Fonte: *Breast Cancer Risk Tool*.¹⁷



Figura 7: Risco de desenvolvimento do câncer de mama ao longo da vida por R.F em comparação com a população em geral. Ao longo da vida, a paciente apresenta risco de 31,2% de manifestar a doença, enquanto a média populacional corrigida por idade e por etnia é de 11,9%. A razão dos riscos indica maior tendência ao câncer pela paciente de 2,6 vezes sobre a estimativa geral.

Fonte: *Breast Cancer Risk Tool*.¹⁷

DISCUSSÃO

De modo geral, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelece elementos básicos de risco para o câncer de mama nos casos em que não se sabe o risco familiar ou em que há resultado negativo para predisposição genética, ou seja, os fatores de risco comuns a toda a população (Tabela 1).⁴

Fatores de risco e fatores de proteção do câncer de mama

- Histórico familiar
- Idade avançada
- Etnia/raça
- Estilo de vida
 - Alto Índice de Massa Corporal
 - Consumo de álcool
 - Ação atual ou anterior dos hormônios estrogênio e progesterona
- História reprodutiva
 - Idade da menarca
 - Nuliparidade / poucos partos
 - Idade avançada no nascimento do primeiro filho vivo
 - Idade na menopausa
- Outros
 - Histórico de carcinoma lobular *in situ*; hiperplasia atípica ductal e/ou lobular
 - Número de biópsias
 - Procedimentos feitos com a intenção de diagnosticar o câncer; múltiplas biópsias da mesma lesão são contabilizadas como uma única biópsia.
 - Densidade da mama na mamografia (heterogeneidade e/ou mamas extremamente densas)
 - Radioterapia torácica prévia antes 30 anos de idade (exposição geral à radiação)

Elementos de redução de risco

- Menopausa antes dos 45 anos de idade
- Agente anterior de redução de risco
- Exercício físico
- Amamentação

Tabela 1: Adaptado do *NCCN Guidelines Version 1.2022: Breast Cancer Risk Reduction: Elements of Risk* (BRISK-3). Na tabela 1, estão listados os fatores de risco e de proteção do câncer de mama na população. Entre os elementos que agravam o risco da neoplasia, a paciente do caso apresentou: histórico familiar, etnia/raça, ação atual e anterior de hormônios estrogênio e progesterona (estilo de vida) e densidade heterogênea das mamas na mamografia.

Fonte: NCCN ⁴

Observando-se os fatores de aumento de risco da paciente ao câncer de mama, é possível listá-los: (1) Terapia de reposição (estrogênio + progesterona) com duração de 7 anos; (2) mamas heterogeneamente densas à mamografia; e (3) Histórico familiar de CA de mama e de ovário (desconsiderando a detecção de mutação de *BRCA1*). Dessa forma, a paciente reúne elementos que motivam a realização de uma investigação mais minuciosa.⁴

Acerca dos critérios para a solicitação do teste genético, o *National Comprehensive Cancer Network* estabelece pré-requisitos para indicação da testagem específica de genes de suscetibilidade ao câncer de mama (Tabela 2).¹⁴

Tabela 2: Adaptado do *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Hereditary Cancer Testing Criteria: CRIT-1 e CRIT-2*. Critérios de indicação da testagem genética da paciente e dos familiares para identificação de variantes de genes de suscetibilidade ao câncer, principalmente ao acometimento de mama.

Fonte: NCCN ¹⁴

<p>Critérios Gerais de Teste (CRIT-1)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Indivíduos com algum parente sanguíneo com variante patogênica de gene de suscetibilidade ao câncer. • Indivíduos com algum dos critérios abaixo, mas com resultado negativo de testagem prévia limitada (por exemplo, testagem de um único gene e/ou análise de ausência ou duplicação) e que estiverem interessados na testagem multigênica. • Uma variante patogênica identificada na testagem genética do tumor, se a identificação da linhagem germinativa apresentar implicação clínica. • Para decisões de terapias sistêmica ou cirúrgica. • Indivíduos com indicação para testagem de síndrome de Li-Fraumeni, de síndrome de Cowden ou de síndrome de Lynch. • Em caso de histórico familiar dos seguintes cânceres, observar suas respectivas indicações: <ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama (CRIT-2); • Câncer de ovário; • Câncer de pâncreas; • Câncer de próstata; • Câncer colorretal.
<p>Critérios de Teste para Genes de Alta Penetrância de Suscetibilidade ao Câncer de Mama (Especificamente <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CDH1</i>, <i>PALB2</i>, <i>PTEN</i>, <i>STK11</i> e <i>TP53</i>) (CRIT-2)</p>
<p>Histórico pessoal de câncer de mama com as seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 50 anos. • Em qualquer idade: <ul style="list-style-type: none"> • Indicações de tratamento <ul style="list-style-type: none"> • Para decisões de tratamento sistêmico com uso de inibidores de PARP para câncer de mama em sítios metastáticos. • Para decisões de tratamento com adjuvantes com olaparib para alto risco, câncer de mama com HER2 negativo. • Patologia/histologia <ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama triplo-negativo. • Múltiplos cânceres de mama (sincrônico ou metacrônico). • Câncer de mama lobular com histórico familiar de câncer gástrico difuso. • Câncer de mama masculino • Ancestralidade de judeus Ashkenazi • Histórico familiar <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 parente de primeiro, segundo ou terceiro grau da mesma origem familiar com qualquer uma das condições: <ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama com idade ≤ 50 anos. • Câncer de mama masculino. • Câncer de ovário. • Câncer de pâncreas. • Câncer de próstata com metástase ou em grupos de alto ou muito alto risco. • ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama e/ou de próstata (qualquer classificação) de parentes da mesma origem familiar incluindo o paciente com câncer de mama. <p>Histórico familiar de câncer, somente se:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indivíduos portadores do câncer de mama (sem indicação pelos critérios listados acima) ou indivíduos sem câncer e com parentes sanguíneos de primeiro ou de segundo grau que se enquadrem nos critérios listados acima (exceto indivíduos não afetados pelo câncer e que se enquadram no critério de decisões da terapia sistêmica). • Indivíduos afetados ou não afetados pelo câncer de mama que não se enquadram nos critérios acima, mas possuem probabilidade >5% de possuir variante patogênica de <i>BRCA1/2</i> em modelos probabilísticos (por exemplo, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk). <p>Recomendações para o caso de inexistência de indicação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buscar indicação para testagem de outras síndromes hereditárias.

Tendo em vista o exposto, pode-se avaliar os históricos familiar e clínico da paciente e submetê-los aos pré-requisitos abordados. Devido à identificação de mutação do gene *BRCA1* entre familiares de segundo grau, a paciente se enquadra nos critérios gerais de teste (CRIT-1) e, em virtude dos diagnósticos de câncer de ovário e de mama entre os parentes de mesma origem familiar, também se enquadra nos critérios de testagem dos genes de alta penetrância de suscetibilidade ao câncer de mama (CRIT-2). Portanto, evidencia-se a necessidade da estruturação de um Histórico Familiar detalhado e a continuidade da conduta até o diagnóstico para que se possa realizar a testagem dos genes de suscetibilidade ao câncer de mama, tanto do paciente quanto de seus familiares. O NCCN também sistematiza recomendações de conduta posteriores à avaliação da solicitação do teste genético (Figura 8).¹⁴

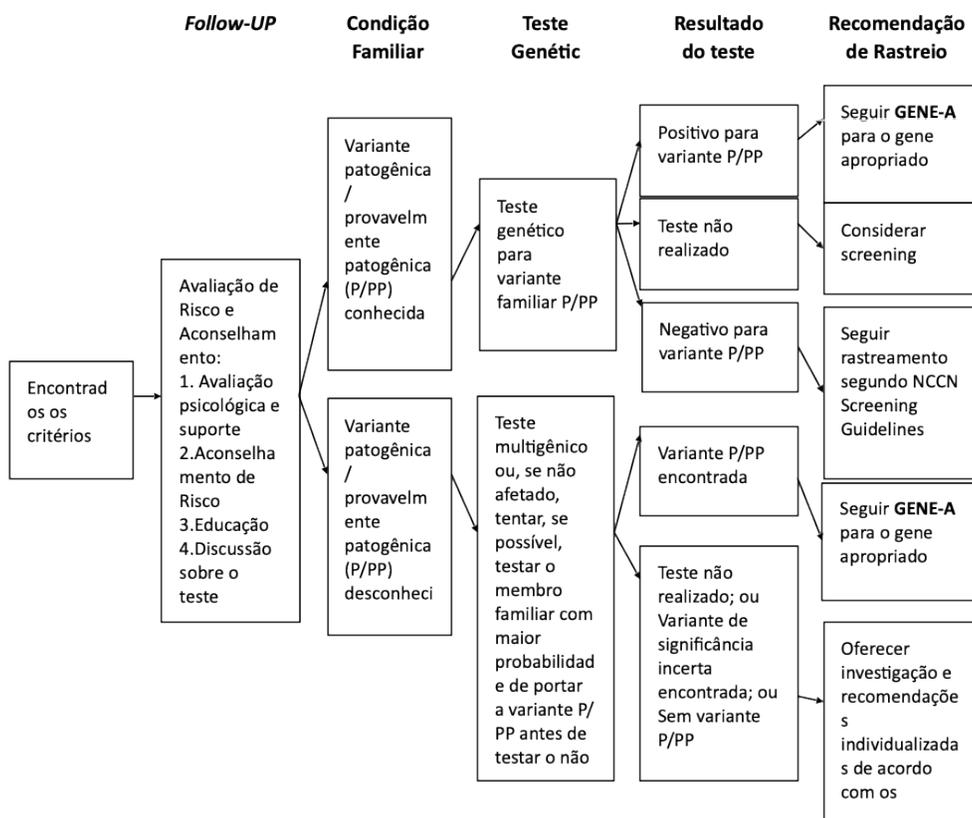


Figura 8: Adaptado de *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: Genetic Testing Process (GENE-1)*. O fluxograma apresenta as recomendações de conduta do profissional, do encontro de critérios de testagem genética ao rastreamento e à orientação.

Fonte: NCCN ¹⁴

O profissional deve, antes da realização do teste, avaliar: (1) as necessidades e as preocupações do paciente; (2) o seu conhecimento acerca do teste e do risco de desenvolver o câncer; e (3) os benefícios, os riscos e as limitações da investigação. Posteriormente, se for identificada a mutação de *BRCA1* na paciente, o manejo para a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (variante patogênica de *BRCA*) envolve a educação sobre sinais e sintomas dos cânceres do espectro da síndrome: mama, ovário, próstata, pâncreas e pele (Tabela 3).¹⁴

Tabela 3: Adaptado de *NCCN Guidelines Version 1.2024: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic: BRCA Pathogenic/Likely Pathogenic Variant-positive Management (BRCA-A)*. A tabela apresenta recomendações de abordagem ao sujeito com variante patogênica de *BRCA1/2* e que abrangem a orientação do paciente sobre a sua situação, o rastreo de neoplasias e o tratamento profilático.¹⁴ *P/PP: Patogênica ou pouco patogênica.

Manejo do portador de variante patogênica ou provavelmente patogênica de <i>BRCA</i> (continuação do GENE-A para descoberta da mutação em <i>BRCA</i>) (BRCA-A)
<p>Ação geral</p> <ul style="list-style-type: none"> Educação sobre sinais e sintomas do câncer, especialmente daqueles associados às variantes patogênicas de <i>BRCA</i>.
<p>Ação voltada para o câncer de mama feminino</p> <ul style="list-style-type: none"> Mulher <ul style="list-style-type: none"> Orientações sobre a mama a partir dos 18 anos. A partir dos 25 anos, exame clínico da mama a cada 6-12 meses. Rastreamento: <ul style="list-style-type: none"> Idade entre 25 e 29 anos: Imagem por Ressonância Magnética (IRM) com contraste anual (ou mamografia com consideração de tomossíntese, se a Ressonância estiver indisponível) ou individualizada com base na história familiar, se houver diagnóstico de CA de mama antes dos 30 anos. Idade entre 30 e 75 anos: Mamografia anual e imagem por Ressonância Nuclear Magnética (IRM) com e sem contraste. Idade \geq 75 anos: Considerar um manejo individual. Indivíduos portadores de variante P/PP* de <i>BRCA</i> que estão sob tratamento de CA de mama e não possuem mastectomia bilateral devem continuar sob as recomendações acima, com mamografia anual com consideração de tomografia e IRM da mama. Discussão sobre a mastectomia para redução de riscos: <ul style="list-style-type: none"> O aconselhamento deve incluir uma discussão sobre o grau de proteção, opções de reconstrução e riscos. Além disso, a história familiar e o risco residual de câncer de mama com idade e expectativa de vida devem ser considerados durante o aconselhamento. Abordar aspectos psicossociais e de qualidade de vida da mastectomia para redução de risco. Considerar agentes de redução de risco como opções para câncer de mama, incluindo discussão de riscos e de benefícios
<p>Ações voltadas para o câncer de ovário</p> <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se a salpingo-ooforectomia de redução de risco, tipicamente entre 35 e 40 anos e após completar gravidez. Pacientes com variantes de <i>BRCA2</i> desenvolvem CA de ovário de 8 a 10 anos mais tarde do que aqueles com variantes de <i>BRCA1</i>. Portanto, é razoável adiar a salpingo-ooforectomia para manejo do risco para idade entre 40 e 45 anos, a menos que a ocorrência precoce de CA de ovário familiar justifique a intervenção profilática precoce. <ul style="list-style-type: none"> O aconselhamento inclui uma discussão sobre desejos reprodutivos, extensão do risco de câncer, grau de proteção para câncer de mama e ovário, manejo dos sintomas da menopausa, terapia de reposição hormonal e questões médicas relacionadas. A salpingectomia individual não é o padrão de tratamento de redução de risco, visto que a permanência do ovário ainda implica risco de câncer no órgão.

<ul style="list-style-type: none"> • Abordar os aspectos psicossociais e de qualidade de vida com a salpingo-ooforectomia de redução de risco. • A partir dos 30-35 anos: Para as pacientes que não escolheram a salpingo-ooforectomia: ultrassonografia transvaginal com soro CA-125 para rastreamento do CA de ovário. • Considerar agentes de redução de risco como opções para câncer de ovário, incluindo discussão de riscos e de benefícios.
<p>Ações voltadas para o câncer de mama masculino</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homem <ul style="list-style-type: none"> • A partir dos 35 anos: Início da educação e do treino do autoexame da mama. • A partir dos 35 anos: Exame clínico a cada 12 meses. • Considerar rastreio com mamografia anual em homens com ginecomastia a partir dos 50 anos ou 10 anos após o caso mais precoce de câncer de mama masculino conhecido na família (o critério que ocorrer primeiro). <p>Ações voltadas para o câncer de próstata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Início aos 40 anos <ul style="list-style-type: none"> • Recomenda-se o rastreamento dos portadores de <i>BRCA2</i> • Considerar o rastreamento de CA de próstata de portadores de <i>BRCA1</i>
<p>Ações voltadas para ambos os sexos: Câncer de Pâncreas e Melanoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Câncer de Pâncreas: Recomendações presentes em PANC-A. • Melanoma: Sem uma diretriz específica para rastreamento de melanoma, mas o manejo geral dos riscos do melanoma é apropriado, como o exame anual da pele de corpo inteiro e a minimização da exposição à radiação UV.

Devido à presença das mutações entre parentes, os demais membros da família da paciente podem se submeter ao teste genético. Ademais, esses indivíduos também devem ser orientados acerca dos fatores de risco de câncer modificáveis e das manifestações dos sinais e sintomas das neoplasias malignas do espectro do Câncer de Mama e Ovário Hereditários. O rastreamento, obedecendo às recomendações de faixa etária, são indispensáveis para o acompanhamento familiar e para o diagnóstico da doença em estágio inicial.¹⁴

Fatores biológicos e genéticos da doença

BRCA1 e *BRCA2* são genes compostos por 24 e 27 exons respectivamente (Figura 9). Ambos codificam duas grandes proteínas: *BRCA1*, que possui 1863 aminoácidos e *BRCA2*, com 3418 aminoácidos. A proteína *BRCA1* apresenta um domínio de dedo RING de ligação ao zinco altamente conservado que está localizado próximo a um grupo amino terminal. As proteínas com domínio de dedo RING são reconhecidas como enzimas E3 ligase, que participam da ubiquitinação. Mutações no domínio do dedo RING inativam a ligase *BRCA E3* e têm um efeito sobre as atividades supressoras de tumor de *BRCA1*. Ademais, na região da carboxila terminal de *BRCA1*, encontram-se duas regiões idênticas em sequência denominadas dominadas domínios BRCT. A função de tais domínios é descrita como iniciar a transcrição quando fundidos a um domínio de ligação no DNA. A proteína *BRCA2*, por sua vez, apresenta oito cópias de uma região denominada domínio BRC, além de uma região de ligação ssDNA. A função de tais regiões é ligar-se ao *RAD51* e regular o reparo do DNA.⁶

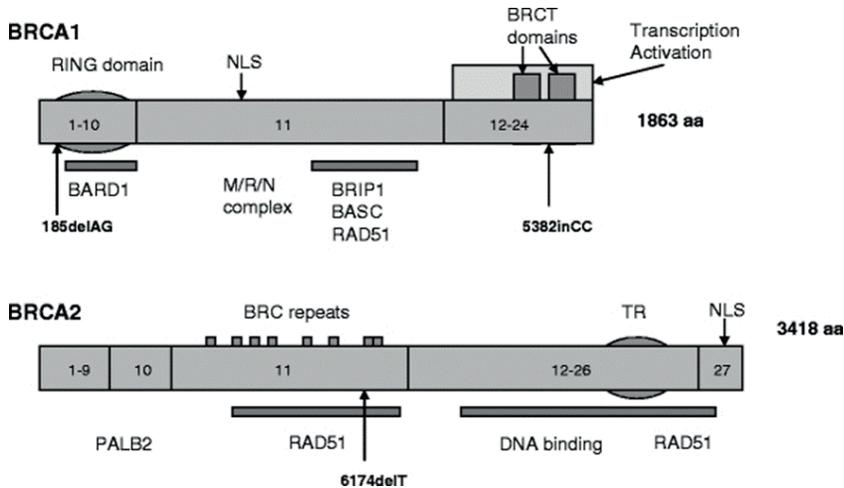


Figura 9: Representação esquemática das proteínas *BRCA1* e *BRCA2*, assim como de seus éxons, regiões relacionadas ao processamento de peptídeos. Mutações nesses genes acarretam falhas nos mecanismos de reparo de DNA e favorecem a proliferação celular desordenada, sendo tais variantes patogênicas associadas a maior risco de desenvolvimento de neoplasias, como as de mama.

Fonte: *Cell Oncol*⁶

Ambos os genes *BRCA* estão envolvidos no reparo do DNA, de modo que eles formam complexos que ativarão o reparo de quebras de fita dupla e iniciarão a recombinação homóloga, sendo a proteína RAD51 um ponto chave desse processo. Pequenas ligases modificadoras do tipo ubiquitina são essenciais para a localização de *BRCA1* nos locais de dano ao DNA e o próprio BRCA1 sumoilado, juntamente com BARD1 atua como E3 ligase e ainda ubiquitina proteínas locais. O BRCA1 se associará ao RAD51, após danos no DNA e, posteriormente, será fosforilado, mas a natureza da interação com o RAD51 ainda é incerta. BRCA2, por sua vez, possui atuação mais direta, ligando-se à RAD51 por meio de seus domínios BRC. Ademais, a RAD51 também interage com a região C-terminal de BRCA2 (TR2), que se pensa ter efeito regulatório no reparo por recombinação homóloga. BRCA2 também tem um papel na recombinação homóloga durante a meiose através de uma interação com RAD51 e DMC1. Deste modo, observa-se que os genes *BRCA* possuem função no reparo do DNA, bem como atuam no controle da proliferação celular.⁶

As mutações em *BRCA1* e *BRCA2* aparentam ser distribuídas ao longo do gene, não havendo um ponto de maior incidência de mutações (até então, foram observadas 1639 mutações em *BRCA1* e 1853 em *BRCA2*). A maior parte destas mutações levará à síntese de proteínas truncadas. Os tipos mais comuns de mutações são pequenas inserções ou deleções de deslocamento de quadro, mutação sem sentido ou mutações que afetam locais de splicing, resultando em deleção de éxons completos ou parciais ou inserção de sequências intrônicas (estes tipos de mutação correspondem a 70% dos casos em *BRCA1* e 90% em *BRCA2*). Rearranjos em larga escala, incluindo inserções, deleções ou duplicações de mais de 500 kb de DNA também foram identificados.⁶

A histologia dos tumores causados por mutações em *BRCA1/2* difere de outros tumores em diversos aspectos. A maioria dos tumores associados ao *BRCA1* são adenocarcinomas ductais invasivos (74%). Todavia, comparado com o câncer de mama esporádico, uma frequência significativamente maior de tumores associados a *BRCA1* são classificados como carcinomas do tipo medular, 2% versus 13%, respectivamente. Os demais tipos de câncer de mama ocorrem igualmente em tumores associados à mutação *BRCA1* e em câncer de mama esporádico. No que diz respeito a outras características histopatológicas, observa-se que os tumores *BRCA1* são geralmente pouco diferenciados (grau 3), têm uma contagem mitótica elevada e possuem alta quantidade de áreas necróticas. Quanto ao imunofenótipo, tumores de *BRCA1* são caracterizados por baixa expressão de receptores de estrogênio alfa, beta e receptores de progesterona. Observa-se, também, baixa expressão de HER2 e maior expressão de EGFR. ⁶

De modo similar, a maioria dos tumores de *BRCA2* é do tipo carcinoma ductal invasivo, ainda que hajam relatos de maior presença de carcinomas lobulares, tubulares e cribiformes se comparados com cânceres de mama esporádicos. Os tumores *BRCA2* são mais frequentemente carcinomas moderadamente ou pouco diferenciados (graus 2 e 3) devido à menor formação de túbulos, mais pleomorfismo nuclear e maiores taxas mitóticas. Os cânceres de mama relacionados ao *BRCA2* têm, como os cânceres relacionados ao *BRCA1*, uma proporção maior de margens de pressão contínuas em comparação com os cânceres de mama esporádicos. Quanto a seu imunofenótipo, tumores causados por mutações de *BRCA2* apresentam expressão de receptores de estrogênio alfa e de progesterona mais alta do que tumores causados por *BRCA1*, sendo, portanto, mais similares a cânceres de mama esporádicos neste quesito. Ademais, tais tumores apresentam menor expressão de HER2. Outra distinção entre os tumores característicos de *BRCA2* e os de *BRCA1* é que aqueles apresentam maior expressão de fator de crescimento de fibroblastos 1 (FGF1) e receptor de fator crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) que estes. ⁶

Epidemiologia

Estima-se que a prevalência de variantes patogênicas de *BRCA1* e *BRCA2* na população em geral, excluindo-se judeus Ashkenazi, seja de 1 caso a cada 400-500 indivíduos. Em judeus Ashkenazi, a prevalência das variantes c.68_69delAG de *BRCA1*, c.5266dupC, e c.5946delT de *BRCA2* são de 1 caso em 40 indivíduos. Ao analisar casos de câncer de mama sem seleção de grupos específicos, observa-se que mutações de *BRCA1/2* correspondem a 4.2%-6.1% dos casos, enquanto que tais mutações correspondem a 8.3%-14.7% dos casos de câncer de ovário.⁷

Ao tratar-se da probabilidade de um paciente portador de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* de fato desenvolver câncer de mama ou ovário, é preciso ter em mente que fatores como o estilo de vida influenciarão neste cálculo. Em suma, os principais

determinantes responsáveis por maior incidência de câncer nesta população são similares ao da população em geral: sedentarismo, sobrepeso, tabagismo e etilismo.⁸

De forma abrangente, estudos epidemiológicos mostram que, na população geral, as chances de se desenvolver câncer de mama são 12%; câncer de mama contralateral, 2%; câncer de ovário, 1%-2%; e câncer de mama masculino, 0.1%. Em indivíduos portadores de mutações em *BRCA1*, tais chances saltam para 55%-72% (na idade de 70 a 80 anos); 20%-30%; 39%-40%; e 1%-2%, respectivamente. Para *BRCA2* as chances são: 45%-69%; 40%-50%; 11%-17%; e 6%-8%, respectivamente.⁹

TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE MAMA

Cirurgia

Há diferenças entre cânceres com e sem mutações *BRCA1/2*. As portadoras dessas mutações têm mais chances de desenvolver um câncer secundário (ipsilateral ou contralateral). Dessa forma, recomenda-se a mastectomia bilateral.¹¹

Quimioterapia

Podem-se citar os seguintes agentes:

- Taxanos: estabilizam os microtúbulos e bloqueiam a proliferação celular, levando à apoptose. Os mais usados no tratamento para câncer de mama são o docetaxel e o paclitaxel.¹¹
- Agentes de platina: ligam-se diretamente ao DNA e quebram a fita dupla.¹¹
- Inibidores de PARP: bloqueiam o reparo de danos no DNA, o que gera instabilidade cromossômica e consequente apoptose.¹¹

TRATAMENTO PARA O CÂNCER DE OVÁRIO

Cirurgia

Recomenda-se a salpingo-ooforectomia bilateral e pode ser recomendada a histerectomia dependendo do estágio do tumor e da idade da paciente.¹²

Quimioterapia

Podem-se citar os seguintes agentes:

- Agentes de platina: A cisplatina e a carboplatina são amplamente usadas no tratamento do câncer de ovário. Os tumores ovarianos originados da mutação *BRCA* são mais sensíveis a essa quimioterapia do que os esporádicos.¹²

- Doxorubicina lipossomal peguilada: tratamento aprovado para pacientes cujo uso de quimioterápicos à base de platina falhou. ¹²
- Quimioterapia neoadjuvante: usada para diminuir o tumor cujo tamanho impede o procedimento cirúrgico. ¹²
- Inibidores de PARP. ¹²
- Tratamento anti-angiogênico: uma das grandes características dos tumores malignos é a alta taxa de angiogênese. O uso de fármacos que bloqueiam essa função é muito importante para o “enfraquecimento” do tumor. ¹²
- Tratamento combinado: É o uso de diferentes métodos terapêuticos no tratamento. Ele é considerado o padrão atual de tratamento. Isso ocorre porque nessa estratégia há várias “linhas de frente” agindo contra o câncer, potencializando as chances de cura. ²

Prevenção

A mastectomia bilateral de redução de risco e a salpingo-ooforectomia redutora de risco são os métodos mais eficazes para reduzir respectivamente o risco de câncer de mama e de ovário entre as portadoras da mutação *BRCA1/2*. ¹³

Sabendo-se que as portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm mais chances de desenvolver câncer de mama e ovário, há algumas estratégias de prevenção. Estas estão baseadas nos guidelines publicados pela NCCN e pela European Society for Medical Oncology (Esmo) (Tabela 4). ^{4,13}

Tabela 4: Adaptado de *National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction e de Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes* e *ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening*. Estratégias de prevenção do câncer de mama e de ovário para portadoras das mutações *BRCA1/2*.

Fonte: NCCN e ESMO. ^{4,13}

Procedimento	NCCN	Esmo
Mama		
Auto-exame de Mama	Começar a partir dos 18 anos de idade	Não relevante
Exame Clínico da Mama	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir a cada 6-12 meses.	Começar a partir dos 25 anos de idade ou 10 anos antes do caso mais novo na família. Repetir a cada 6-12 meses.

Mamografia	Começar a partir dos 30 anos de idade (20-29 apenas se a ressonância magnética não estiver disponível ou tiver histórico familiar de câncer de mama). Repetir anualmente levando em consideração a tomossíntese.	Começar a partir dos 30 anos de idade. Repetir anualmente.
Mastectomia Redutora de Risco	Considerar como opção viável, mas discutir o grau de proteção, as opções de reconstrução e os riscos potenciais.	Considerar como opção.
Quimioprevenção	Considerar como opção.	Considerar o uso de tamoxifeno.
Ressonância Magnética	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir anualmente.	Começar a partir dos 25 anos de idade. Repetir anualmente.
Ultrassom da Mama	Não relevante	Considerar como uma opção viável se a ressonância magnética não estiver disponível. Também pode ser usado como um adjuvante da mamografia.
Ovário		
Exame de CA-125	Não suficientemente sensível ou específico, mas pode ser considerado a partir dos 30-35 anos de idade (combinado com ultrassom transvaginal), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.	Considerar a partir dos 30 anos de idade. Repetir a cada 6 meses combinando com a ultrassom transvaginal.
Quimioprevenção	Considerar o uso de contraceptivos orais.	Considerar o uso de contraceptivos orais.
Salpingo-ooforectomia Redutora de Risco	Recomendável entre 35-40 anos de idade (razoável adiar até a idade de 40-45 anos) e após a conclusão da gravidez.	Considerar a partir dos 35-40 anos de idade.
Ultrassom Transvaginal	Não suficientemente sensível ou específica, mas pode ser considerada a partir dos 30-35 anos de idade (combinando com o CA-125), se não tiver havido salpingo-ooforectomia redutora de risco.	Considerar a partir dos 30 anos de idade. Repetir a cada 6 meses e combinando com o CA-125.

COMPONENTE PSICOSSOCIAL

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários é uma condição relevante no meio clínico tanto por sua incidência quanto pelas implicações que ela possui na vida e no bem-estar de um indivíduo. A reação dos sujeitos carreadores de mutações de *BRCA1/2*, após o conhecimento de sua condição, tende a ser negativa devido ao contato com relatos de experiências negativas do câncer e do estigma social sobre o assunto. Neste sentido, é necessário ponderar que o resultado positivo de um exame para esta síndrome poderá ter grande impacto na vida do paciente. De início, é preciso compreender que o diagnóstico

pode ser causa de manifestações clínicas de desordens mentais, como a ansiedade, a tristeza e a depressão.¹⁹ Por sua vez, as intervenções de aconselhamento, a partir das quais os pacientes entram em contato com relatos positivos de portadores da condição, estão associadas a um melhor desfecho psicológico, com redução das desordens citadas.²⁰ Esse tipo de ação está incluída nas recomendações de conduta do profissional responsável pela investigação, na forma de aconselhamento, anterior à testagem genética, e de educação sobre a posse da mutação de *BRCA1/2*, após o exame.¹⁴ Dessa maneira, é preciso que o médico saiba conversar com o paciente e esclarecer a ele sua situação, reiterando a possibilidade de medidas preventivas e tratamentos, bem como alertando-o sobre as probabilidades de que seus filhos venham a herdar tal quadro. As ações de intervenção podem ultrapassar a relação médico-paciente e incluir a criação de uma rede de apoio por meio da criação de canais de comunicação para a divulgação de informações, de sessões de grupos de apoio ou de comunidades para apoio mútuo.³⁰

CONDUTA

As etapas sequenciais do manejo do paciente com suspeita de Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários foram discutidas: aconselhamento genético, testagem para prospecção de mutações, educação voltada para a síndrome, tratamento e rastreamento.^{13,14} Desse modo, a avaliação do risco de a paciente apresentar a mutação de *BRCA1* e de desenvolver o câncer de mama são o primeiro passo para o cuidado. Para isso, lançou-se mão de ferramentas de avaliação de riscos: *IBIS*, *BCRiskTool* e *Ask2Me*. Como resultado dos históricos clínico e familiar da paciente, a previsão probabilística de mutação de *BRCA1* foi definida pelo *IBIS* e alcançou 37%, enquanto as demais ferramentas indicaram maior probabilidade de acometimento por neoplasias em relação à população.¹⁵⁻¹⁷

Segundo as orientações do *NCCN*, após o encaixe da paciente nos critérios de testagem dos genes de suscetibilidade ao câncer de mama, deve-se ater a atenção sobre a educação acerca da condição, do resultado do teste propriamente dito e, por fim, do consentimento informado para o sequenciamento (Figura 8). Em caso positivo de variante patogênica ou provavelmente patogênica, as preconizações de rastreamento do câncer de mama e de tratamento profilático precisam ser adotadas (Tabela 3). Devem ser solicitados, anualmente, exames de mamografia e de Ressonância Nuclear Magnética para rastreamento até os 75 anos de idade. A mastectomia bilateral para redução de riscos também precisa ser abordada, visto que é o método mais eficaz na mitigação dos riscos de câncer de mama, considerando-se os cuidados na discussão sobre expectativas futuras da paciente, consequências biopsicossociais e qualidade de vida.^{13,14} Por fim, a inserção do sujeito em uma rede de apoio é fundamental para que se possa alcançar os melhores desfechos psicossociais.^{19,20}

CONCLUSÃO

A fim de concretizar as primeiras ações investigativas sobre a condição da paciente, fez-se uso das predições traçadas pelas ferramentas *IBIS*, *ASK2ME* e *BCRiskTool*, as quais indicaram altas probabilidades de que a paciente seja portadora de uma variante deletéria de *BRCA1* e que desenvolva neoplasias. Por meio do caso em questão, exemplificou-se a importância da mensuração objetiva do risco do paciente na prática clínica, a qual pode ser aproveitada em diferentes aspectos do manejo pelo profissional de saúde: quantificação de informações qualitativas para a definição de um perfil de risco personalizado, estratificação do risco e estabelecimento de critérios de indicação para testagem genética. Os algoritmos que embasam as projeções das ferramentas são capazes de incorporar dados qualitativos aos valores quantitativos, como os achados de biópsia ou a submissão à reposição hormonal, o que torna a predição mais acurada ao ponto de torná-la individualizada. O conjunto de mensurações torna possível a estratificação de riscos de diferentes pacientes e, portanto, a priorização daqueles com maior tendência ao câncer, a qual é essencial para a efetivação da equidade de serviços de saúde. Ademais, quantificação dos fatores de risco do câncer permite maior proximidade a critérios universais de indicação para a testagem genética ao incluir os inúmeros elementos que influenciam essa condição multifatorial. Por fim, o emprego de tais ferramentas de oncogenética oferece ao profissional da saúde maior embasamento sobre suas decisões; ao sistema de saúde, otimização de recursos e cobertura daqueles sob maior vulnerabilidade; e ao paciente, uma conduta mais assertiva.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Declaramos que não há qualquer conflito de interesses envolvido na publicação 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. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms: Definition of Breast Cancer [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/breast-cancer>
2. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms: Definition of HBOC [Internet]. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hboc-syndrome>

3. Conceito e Magnitude [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
4. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. [cited 2022 Jul 31] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
5. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. [cited 2022 Jul 31]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/pdf/Bookshelf_NBK1247.pdf
6. Van Der Groep P, Van Der Wall E, Van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol* [Internet]. april 2011 [cited 2023 Aug 20];34(2):71–88. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13402-011-0010-3>
7. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
8. van Erkelens A, Derks L, Sie AS, Egbers L, Woldringh G, Prins JB, et al. Lifestyle Risk Factors for Breast Cancer in *BRCA1/2*-Mutation Carriers Around Childbearing Age. *Journal of Genetic Counseling*. 2016 Dec 13;26(4):785–91.
9. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/#brca1.REF.mavaddat.2013.812>
10. Cameron, Linda D; Muller, Cecile (2009). Psychosocial aspects of genetic testing. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 218–223. doi: 10.1097/ycp.0b013e3283252d80
11. Godet I, Gilkes DM. *BRCA1* and *BRCA2* mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther* [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Jul 31]; DOI <https://doi.org/10.15761%2FICST.1000228>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505673/>.
12. Pan Z, Xie X. *BRCA* mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2022 Jul 31]; DOI <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18280>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722593/>.
13. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Gilbert F, Senkus E, editors. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology* [Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2016 [cited 2022 Jul 31]. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31645-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31645-X/fulltext)
14. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. Internet: National Comprehensive Cancer Network. No. 1.2024, 2023 - [cited 2023 Sep 04]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf ISSN: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). English.
15. Cuzick J. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, v8 [Internet]. London (UK): Cuzick, J; 2017 [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>

16. Ask2me™ - all syndromes known to man evaluator™ [Internet]. [citado 20 de agosto de 2023]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
17. The Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. [cited 20 Aug 2023]. Breast cancer risk assessment tool: online calculator(The gail model). Available from: <https://bcrisktool.cancer.gov>
18. Invitae Family History Tool. Invitae Corp.; [cited 2023 Aug 20]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
19. Ringwald J, Wochnowski C, Bosse K, Giel KE, Schäffeler N, Zipfel S, et al. Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected brca1/2 mutation carriers: a systematic review. *Journal of Genetic Counseling* [Internet]. [cited 2023 Sep 4];25(5):880–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1007/s10897-016-9949-6>
20. Boghosian T, McCuaig JM, Carlsson L, Metcalfe KA. Psychosocial interventions for women with a brca1 or brca2 mutation: a scoping review. *Cancers* [Internet]. [cited 2023 Sep 04];13(7):1486. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1486>