



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA
E BIOLOGIA MOLECULAR

ANA CAROLINA BRANCO NEVES SILVA

**Variantes Patogênicas em Genes de Alta Penetrância em Predisposição ao
Câncer de Mama Hereditário**

Recife

2024

ANA CAROLINA BRANCO NEVES SILVA

**Variantes Patogênicas em Genes de Alta Penetrância em Predisposição ao
Câncer de Mama Hereditário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientador(a): Prof^o Dr. Valdir de Queiroz Balbino

Coorientador(a): Prof^o Dr Sérgio de Sá Leitão Paiva Junior

Recife
2024

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Marcos Antonio Soares da Silva
CRB4/1381

Silva, Ana Carolina Branco Neves .

Variantes Patogênicas em Genes de Alta Penetrância em Predisposição ao Câncer de Mama Hereditário. / Ana Carolina Branco Neves Silva. – 2024.

85 f. : il., fig.; tab.

Orientador: Valdir de Queiroz Balbino.

Coorientadora: Sérgio de Sá Leitão Paiva Junior.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular Federal de Pernambuco, 2024.

Inclui referências.

1. Câncer de mama hereditário. 2. Variantes patogênicas. 3. ClinVar. 4. Genes de alta penetrância. 5. BRCA. I. Balbino, Valdir de Queiroz (Orient.). II. Paiva Junior, Sérgio de Sá Leitão (Coorient.). III. Título.

572.8

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2024-168

ANA CAROLINA BRANCO NEVES SILVA

**Variantes Patogênicas em Genes de Alta Penetrância em Predisposição ao
Câncer de Mama Hereditário**

Área de Concentração: Genética e Evolução

Aprovado em 26/03/2024

Banca Examinadora

Dr. Valdir de Queiroz Balbino
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Marcos André Cavalcanti Bezerra
Universidade Federal de Pernambuco

Dr^a. Michelly Cristiny Pereira
Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Wilson José da Silva Junior
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Recife
2024

À Sofia e Guilherme, minhas maiores realizações.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi movido pela paixão e entusiasmo que sinto por este campo fascinante da Ciência: a Oncogenética. Porém, nada teria sido possível sem o apoio de tantas pessoas importantes nessa jornada.

Ao meu orientador, Prof. Valdir Balbino, e coorientador Prof. Sérgio Paiva, gostaria de expressar minha sincera gratidão. Vocês foram fontes de apoio, paciência, compreensão e empatia diante das muitas adversidades enfrentadas e não me deixaram desistir.

À Universidade Federal de Pernambuco e o Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular pelos recursos disponíveis e as oportunidades de aprendizado, essenciais para aprofundar meu conhecimento e expandir minhas habilidades. À coordenadora do curso, Profa. Ana Christina Brasileiro pela sensibilidade e acolhimento.

À minha família, minha base, todo meu profundo amor. Meus pais George e Luciana, meu marido Gabriel e meu irmão George, que vibram com cada conquista, espero que vocês se orgulhem de mais esta! Meus amados filhos, Sofia e Guilherme, que ainda são pequenos para entender porque mamãe andou tão ocupada ultimamente, saibam que toda minha busca para crescimento pessoal e profissional é inspirada em fazer o melhor para vocês. Vocês são minha força transformadora diária.

E aos meus amigos, os antigos e os recentes, o que seria da vida sem eles? Muito obrigada! Especialmente a Alfredo, Geórgia, Raíssa, Rodrigo, Giovanna, Danízia, Ana Bia, Beatriz, Natércia e Rayssa, fundamentais para tornar essa caminhada mais leve.

RESUMO

O câncer de mama hereditário, vinculado a variantes patogênicas em genes de alta penetrância representa cerca de 5-10% dos casos. Este estudo buscou analisar esses genes, proporcionando uma visão atualizada sobre o tema. A revisão envolveu 3103 artigos, priorizando a origem das publicações. Foi realizada uma análise detalhada das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas no ClinVar em BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53, selecionadas pelas associações com o maior número de condições clínicas. Observou-se uma frequência elevada de publicações nos países do Hemisfério Norte, em detrimento da África e América Latina. Em todos os genes estudados, variantes com conflitos de classificações foram identificadas. As variantes em BRCA1 e BRCA2, como c.5153-2del e c.1909+1G>A, destacaram-se. CDH1 apresentou a variante c.1901C>T como mutação fundadora em Portugal. Em PALB2, a variante c.757_758del foi prevalente em populações miscigenadas. PTEN exibiu as variantes c.209+1G>A e c.634+5G>A, predominantes em populações europeias finlandesas e americanas miscigenadas. STK11 destacou as variantes c.290+1G>A, c.464+1G>T e c.719C>A, com maiores frequências alélicas em populações afroamericanas, europeias e sul-asiáticas. Em TP53, a variante c.799C>T foi associada a múltiplas condições, predominando em populações sul-asiáticas e europeias. No geral, este estudo demonstrou a importância de uma atualização do conhecimento relacionado aos genes de alta penetrância envolvidos no câncer de mama hereditário

Palavras-chave: câncer de mama hereditário; variantes patogênicas; ClinVar; genes de alta penetrância; BRCA

ABSTRACT

Hereditary breast cancer, linked to pathogenic variants in high penetrance genes, accounts for about 5-10% of cases. This study aimed to analyze these genes, providing an updated insight into the subject. The review encompassed 3103 articles, prioritizing publication origin. A detailed analysis of pathogenic and likely pathogenic variants in ClinVar was performed in BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, and TP53, selected by associations with the highest number of clinical conditions. A high frequency of publications was observed in countries of the Northern Hemisphere, to the detriment of Africa and Latin America. In all studied genes, variants with conflicting classifications were identified. Variants in BRCA1 and BRCA2, such as c.5153-2del and c.1909+1G>A, stood out. CDH1 presented the c.1901C>T variant as a founder mutation in Portugal. In PALB2, the c.757_758del variant was prevalent in admixed populations. PTEN exhibited the c.209+1G>A and c.634+5G>A variants, predominant in Finnish European and admixed American populations. STK11 highlighted the c.290+1G>A, c.464+1G>T, and c.719C>A variants, with higher allelic frequencies in African American, European, and South Asian populations. In TP53, the c.799C>T variant was associated with multiple conditions, predominating in South Asian and European populations. Overall, this study demonstrated the importance of updating knowledge related to high penetrance genes involved in hereditary breast cancer.

Keywords: hereditary breast cancer; pathogenic variants; ClinVar; high penetrance genes; BRCA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critérios de indicações de testagem genética para genes de alta penetrância de suscetibilidade ao câncer de mama	36
Quadro 2 – Países com maior número de publicações em câncer de mama hereditário	46
Figura 1 – Recombinação Homóloga	25
Figura 2 – Genes de predisposição ao câncer de mama e risco relativo.....	27
Figura 3 – Genes de predisposição ao câncer de mama e risco absoluto.....	27
Figura 4 – Mapa de calor das publicações em câncer hereditário.....	48
Figura 5 – Tópicos sobre câncer de mama hereditário agrupados pelo modelo LDA..	49
Figura 6 – Associação entre genes e termos em câncer de mama hereditário.....	50
Fluxograma 1 – Busca de artigos em câncer de mama hereditário com país de origem.....	44
Fluxograma 2 – Busca de artigos em câncer de mama hereditário no contexto brasileiro.....	45
Gráfico 1 – Média das frequências populacionais das variantes em BRCA1.....	52
Gráfico 2 – Distribuição das variantes conforme significado clínico em BRCA1, BRCA2, CDH1 e PALB2.....	52
Gráfico 3 – Média das frequências populacionais das variantes em BRCA2.....	53
Gráfico 4 – Média das frequências populacionais da variante em CDH1	55
Gráfico 5 – Média das frequências populacionais da variante em PALB2.....	56
Gráfico 6 – Média das frequências populacionais da variante em PTEN.....	57
Gráfico 7 – Distribuição das variantes conforme significado clínico em PTEN, STK11 e TP53.....	57
Gráfico 8 – Média das frequências populacionais da variante em STK11.....	58
Gráfico 9 – Média das frequências populacionais da variante em TP53.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Porcentagem de conflitos de interpretação de patogenicidade por gene.....	52
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Item	Definição
A	Adenina
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BARD1	BRCA1-Associated RING Domain 1
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
CDH1	Cadherin 1
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
ClinGen	Clinical Genome Resource
ClinVar	Clinical Variation Database
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOI	Digital Object Identifier
G	Guanina
gnomAD	Genome Aggregation Database
HBOC	Síndrome do câncer de Mama e Ovário Hereditário, do inglês, Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HR	Recombinação homóloga, do inglês, Homologous Recombination
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LDA	Latent Dirichlet Allocation

MUTYH	MutY DNA Glicosilase
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NF1	Neurofibromatosis Type 1
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
P	Patogênico
P/P	Provavelmente Patogênico
PARP	Poly (ADP-Ribose) Polimerase
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
RAD51C	RAD51 Homolog C
RAD51D	RAD51 Homolog D
SOOB	Salpingooforectomia bilateral
STK11	Serine/Threonine Kinase 11
TP53	Tumor Protein P53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.2	OBJETIVOS	16
1.2.1	Objetivo geral	16
1.2.2	Objetivos específicos.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO	17
2.1.1	Panorama do Câncer de Mama Hereditário no Brasil e no Mundo.....	17
2.1.2	Definição e Características do Câncer de Mama Hereditário	18
2.1.2.1	Características Clínicas.....	18
2.1.2.2	Subtipos Histológicos e Biologia Molecular.....	20
2.1.2.3	Genes Associados.....	21
2.1.2.3.1	Influências Étnicas e Ancestralidade.....	22
2.1.3	Genética do Câncer de Mama Hereditário.....	23
2.1.3.1	Mecanismos de Reparo do DNA – A Recombinação Homóloga e o Câncer de Mama Hereditário.....	24
2.1.3.2	Genes de Alta Penetrância em Câncer de Mama Hereditário.....	26
2.1.3.2.1	BRCA1/2.....	28
2.3.2.2	CDH1.....	30
2.3.2.3	PALB2.....	31
2.3.2.4	PTEN.....	32
2.3.2.5	STK11.....	33
2.3.2.6	TP53.....	34
2.1.4	Diagnóstico.....	36
2.1.4.1	Critérios Diagnósticos.....	36
2.1.4.2	Testes Diagnósticos.....	39
2.1.5	Bancos de Dados e Análises de Variantes.....	41
3	MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1	Busca na Literatura e Análise de Termos	44
3.2	Busca de variantes em bancos de dados	46
3.3	Critérios de inclusão e exclusão	46

4	RESULTADOS	47
4.1	ANÁLISE DE ARTIGOS.....	47
4.2	ANÁLISE DE CONJUNTOS.....	49
4.3	VARIANTES EM GENES DE ALTA PENETRÂNCIA PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO.....	51
4.3.1	BRCA1	51
4.3.2	BRCA2	53
4.3.3	CDH1	54
4.3.4	PALB2	55
4.3.5	PTEN	56
4.3.6	STK11	58
4.3.7	TP53	59
5	DISCUSSÃO.....	60
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
	REFERÊNCIAS	75
	PRODUÇÃO DURANTE O VÍNCULO COM O PPGGBM	

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a principal causa de mortalidade por neoplasias em mulheres em todo o mundo. Embora a maioria dos casos seja considerada esporádica, aproximadamente 5-10% estão associados à predisposição hereditária. A síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC) é caracterizada por variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VP/P) nos *Breast Cancer gene 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2)*, com herança autossômica dominante, manifestando-se geralmente na vida adulta. Além do alto risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário, há um aumento de risco para outras neoplasias, como câncer de pâncreas, próstata e melanoma.

Outros genes de alta penetrância têm sido associados à suscetibilidade ao câncer de mama, constituindo parte importante do diagnóstico diferencial. Entre as mutações relevantes nesse contexto, destacam-se aquelas nos seguintes genes: Tumor Protein p53 (*TP53*); Phosphatase and Tensin Homolog (*PTEN*); Partner and Localizer of BRCA2 (*PALB2*); Cadherin 1 (*CDH1*) e Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*). Essas mutações desempenham um papel significativo na avaliação do risco individual e no planejamento de estratégias de prevenção e monitoramento para pacientes com histórico ou suscetibilidade ao câncer de mama.

O entendimento dos mecanismos de patogenicidade e da apresentação clínica, conforme relacionados ao gene envolvido, tem progredido e se tornado um desafio na formulação de protocolos específicos para a implementação de estratégias de aconselhamento e redução de risco. Além disso, esse conhecimento é crucial para o desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas, visando aprimorar a abordagem clínica em casos relacionados a predisposições genéticas ao câncer de mama.

A coleta e análise de dados meticolosa de dados deste estudo tiveram por objetivo a expansão do conhecimento científico em relação ao câncer de mama hereditário, por meio de uma síntese abrangente das evidências disponíveis, proporcionando uma visão atualizada sobre o tema. Essa análise visa contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes ao câncer de

mama hereditário e pode ter implicações importantes para estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento personalizado. A compilação de informações neste contexto exerce uma influência positiva na prática clínica e nas políticas de saúde voltadas para a atenção ao câncer de mama hereditário.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Analisar as variantes e os genes de alta penetrância associados ao câncer de mama, proporcionando uma visão atualizada de seu papel em relação à predisposição hereditária às neoplasias malignas.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar e revisar os estudos científicos mais recentes relacionados às variantes patogênicas em genes de alta penetrância (BRCA1; BRCA2; CDH1; PALB2; STK11; e TP53) no contexto do câncer de mama.
- Analisar a distribuição das publicações em câncer de mama hereditário em relação aos países de origem.
- Selecionar as variantes nos genes supracitados através dos bancos de dados Clinvar e gnomAD e verificar a distribuição de acordo com os critérios preconizados para classificação de variantes
- Descrever as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas identificadas nos genes supracitados, filtradas pelo Clinvar através do maior número de condições associadas a essas variantes, de acordo com aspectos técnicos, sua relevância clínica, epidemiológica e impacto na prática médica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

2.1.1 Panorama do Câncer de Mama Hereditário no Brasil e no Mundo

O câncer de mama, excluindo os casos de câncer de pele não-melanoma, representa a neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e é a principal causa de mortalidade por câncer em mulheres ao redor do mundo SUNG et al. (2021). Estima-se que haja aproximadamente dois milhões de novos casos anualmente em escala global. No Brasil, conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2023, a estimativa era de 73.610 novos casos. Em 2021, o país registrou mais de 18 mil óbitos decorrentes desse tipo de neoplasia (SANTOS et al. 2023).

A grande maioria dos diagnósticos de câncer de mama ocorre de forma esporádica; no entanto, aproximadamente 10% desses casos estão associados à hereditariedade (NEWMAN et al. 1988; WALSH et al. 2010). Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (VP/VPP) em BRCA1 e BRCA2, com variações de acordo com diferentes populações, são as mais frequentemente encontradas, correspondendo a cerca de 6% dos casos de câncer de mama (RISCH et al. 2001). Outros genes de alta e moderada penetrância, como TP53, PALB2, ATM, CHEK2, entre outros, correspondem a uma menor frequência dos casos (COUCH et al. 2017).

Um estudo nacional avaliou 1.663 pacientes com câncer de mama submetidos a um painel germinativo multigenes, identificando em 20% dos probandos pelo menos uma VP ou VP/P em genes de susceptibilidade ao câncer. VP/PP em BRCA1 e BRCA2 constituíram a grande maioria (47%). Destacou-se também a frequência de VP/PP em TP53 (10,5%), um valor acima da casuística mundial, achado associado à presença da mutação fundadora R337H, encontrada principalmente nas Regiões Sul e Sudeste do país. Importante mencionar que este estudo reuniu o maior número de casos nas regiões citadas anteriormente, seguidos da Região Nordeste e uma pequena parcela de casos da Região Norte. Esses resultados evidenciam a relevância

do rastreamento genético em pacientes com câncer de mama, possibilitando a detecção de variantes significativas em genes de susceptibilidade, o que, por sua vez, contribui para uma compreensão mais abrangente da heterogeneidade genética nessa população específica (GUINDALINI et al. 2022).

2.1.2 Definição e Características do Câncer de Mama Hereditário

Os tumores hereditários são caracterizados pela presença de VP ou VP/P associadas a um aumento de risco para determinadas neoplasias, transmitidos majoritariamente por herança autossômica dominante. Dessa forma, um indivíduo portador tem um risco de 50% de transmitir o gene afetado à sua prole. Geralmente, esses cânceres afetam várias gerações, surgem em faixas etárias inferiores às habituais para a patologia e podem apresentar características moleculares específicas, como os cânceres de mama do subtipo triplo negativo (NEWMAN *et al.* 1988). Mutações germinativas autossômicas dominantes em genes de suscetibilidade ao câncer de mama podem estar relacionadas a cerca de 5-10% dos casos. Os cânceres de mama familiares compartilham algumas características semelhantes aos tumores hereditários, porém não seguem padrões de dominância autossômica e tendem a surgir em idades menos precoces (DUNN AND FARNDON 1991).

2.1.2.1 Características Clínicas

História familiar em parentes de primeiro e segundo grau, ou em múltiplos membros da família, é um dos fatores mais significativos para risco de câncer de mama e é a pedra angular na suspeita do câncer de mama hereditário. Mulheres com dois ou mais parentes com histórico de câncer de mama têm um risco aumentado em 2,5 vezes de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral (LIU *et al.* 2021).

Diferentemente dos cânceres de mama esporádicos, que habitualmente ocorrem em mulheres na pós-menopausa, com média de 62 anos de idade, o câncer de mama hereditário é frequentemente diagnosticado em pacientes mais jovens. Para

as portadoras de mutações em *BRCA1*, a incidência desses tumores aumenta rapidamente a partir dos 30-40 anos, enquanto para *BRCA2*, a partir dos 40-50 anos observam-se os maiores picos. Essa distinção na faixa etária de diagnóstico ressalta a importância da vigilância e do rastreamento precoce em mulheres com predisposição genética, permitindo uma intervenção mais eficaz e direcionada em idades mais jovens (KUCHENBAECKER *et al.* 2017).

Outra característica relevante dos tumores de mama hereditários é o risco de acometimento na mama contralateral, sendo observado principalmente em portadoras de mutações em *BRCA1/2*, ultrapassando 40% de risco cumulativo após 20 anos de diagnóstico nas portadoras de *BRCA1*, sendo maior o risco quanto mais jovem o diagnóstico inicial (KUCHENBAECKER *et al.* 2017). Pacientes portadoras de mutações em *CHEK2* também parecem ter uma maior incidência de tumores bilaterais, porém, sem significância estatística suficiente para sugerir mastectomias bilaterais como medida preventiva (HANSON *et al.* 2023). Essa propensão para o câncer em ambas as mamas destaca a importância da avaliação individualizada do risco e da discussão cuidadosa das opções preventivas com as pacientes, considerando fatores genéticos, idade e preferências pessoais.

Homens com diagnóstico de câncer de mama devem ser avaliados para aconselhamento e testagem genética, uma vez que esse diagnóstico é raro no sexo masculino (1% dos casos da neoplasia na população geral). O risco de desenvolvimento da doença está fortemente associado a mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, sendo mais comumente associado ao segundo. Indivíduos do sexo masculino portadores de mutações em *BRCA2* têm um risco de 6% de desenvolvimento de câncer de mama, mais de 100 vezes em relação à população masculina em geral (LIEDE *et al.* 2004). Outros genes também foram estudados em associação ao câncer de mama masculino, porém muitos dados são conflitantes. Uma meta-análise associou variantes patogênicas em *CHEK2*, um gene de moderada penetrância, como de risco para câncer de mama masculino. A média de idade de acometimento de câncer de mama em homens *CHEK2* mutados (54 anos) parece ser menor do que aqueles afetados por outros genes (HUIJTS *et al.* 2014). Um estudo com 524 famílias

portadoras de mutações em *PALB2* encontrou um risco de 0,9% até os 70 anos de câncer de mama no sexo masculino (Hu *et al.* 2020). Essas informações destacam a importância da avaliação genética em homens com câncer de mama, proporcionando uma compreensão mais abrangente do risco individual e orientando possíveis medidas preventivas e de acompanhamento.

Conhecer os aspectos clínicos do câncer de mama hereditário é fundamental para o reconhecimento de pacientes em risco e o direcionamento adequado para investigação diagnóstica e manejo.

2.1.2.2 Subtipos Histológicos e Biologia Molecular

Vários genes estão ligados ao aumento do risco de câncer de mama. No entanto, certas características histológicas e moleculares podem levantar a suspeita clínica de câncer de mama hereditário.

Os carcinomas ductais invasivos são o subtipo histológico mais comumente encontrado tanto nos tumores esporádicos quanto nos hereditários, seguidos dos carcinomas lobulares invasivos (Li *et al.* 2005). Entretanto, quando estamos diante de uma suspeita de Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário, provocado por variantes patogênicas em *CDH1*, a associação com câncer de mama ocorre exclusivamente com o subtipo lobular (HANSFORD *et al.* 2015).

Em relação à biologia molecular, os tumores triplo negativos, ou seja, aqueles que não expressam receptores hormonais e nem hiperexpressam o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*HER-2*) (HAMMOND *et al.* 2010), estão frequentemente associados à hereditariedade. Esse subtipo corresponde a cerca de 20% dos tumores de portadores de mutações em *BRCA* (GONZALEZ-ANGULO *et al.* 2011). Frequência mais elevada desses cânceres também se observa em *PALB2* mutados. Comparados aos tumores esporádicos, os tumores triplos negativos hereditários tendem a surgir em idade mais jovens (COUCH *et al.* 2015).

Anteriormente, a testagem genética para pacientes com câncer de mama triplo negativo era aconselhada caso o diagnóstico ocorresse antes dos 60 anos. No

entanto, um estudo populacional com mulheres acima de 65 anos diagnosticadas com câncer de mama encontrou variantes patogênicas em genes de predisposição em ~4,5% daquelas diagnosticadas com doença triplo negativo acima de 60 anos e ~3,3% naquelas sem história de parente de primeiro grau afetado. Diante desses achados, atualmente recomenda-se a testagem independente de faixa etária para as portadoras de tumores triplo negativo. Essa abordagem visa identificar precocemente as contribuições genéticas e permitir uma intervenção adequada e personalizada (BODDICKER *et al.* 2021).

Diferentemente das pacientes portadoras de VP em BRCA1/2, aquelas diagnosticadas com Síndrome de Li Fraumeni possuem maior frequência de tumores HER-2 hiperexpressos (KUBA *et al.* 2021).

Quanto aos receptores hormonais, as pacientes com mutações em *RAD51C*, *RAD51D* e *BARD1* estão mais propensas a apresentar tumores receptores hormonais negativos, e as portadoras de mutações em *ATM*, *CHEK2* e *CDH1*, apenas receptores hormonais positivos (BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021).

2.1.2.3 Genes Associados

Os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* desempenham um papel central na etiologia do câncer de mama hereditário, caracterizando a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC). Mulheres portadoras de VP/PP em *BRCA1/2* enfrentam índices cumulativos de câncer de mama ao longo da vida superiores a 70%, incluindo maior probabilidade de câncer contralateral e de ovário. (KUCHENBAECKER *et al.* 2017). Homens com mutações nesses genes, especialmente em *BRCA2*, apresentam uma elevada probabilidade de desenvolver câncer de mama e próstata (OTTINI *et al.* 2003), enquanto ambos os sexos enfrentam um risco acrescido de câncer de pâncreas (IQBAL *et al.* 2012). Essas mutações têm implicações significativas no aconselhamento genético, monitoramento e estratégias preventivas para os portadores e suas famílias.

Apesar de *BRCA1* e *BRCA2* constituírem a maioria dos casos de tumores de mama hereditários, outras síndromes raras ocasionados por genes de alta

penetrância, como Li-Fraumeni (TP53), Peutz-Jeghers (STK11) e Cowden (PTEN), apresentam probabilidade elevada para o câncer de mama (OLIVIER *et al.* 2003; BEGGS *et al.* 2010; PILARSKI *et al.* 2013). Além disso, mutações em genes de moderada penetrância, como ATM, CHEK2, PALB2, RAD51C e RAD51D também conferem um incremento para esse risco (BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021).

Um estudo de caso-controle, publicado em 2021, com mais de 60.000 mulheres nos Estados Unidos, incluiu os 12 genes já estabelecidos de risco para câncer de mama (*ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D e TP53*) e mais 16 genes de susceptibilidade candidatos. Dos 28 genes avaliados, *ATM, BRCA1 e 2, PALB2 e CHEK2* foram associados aos maiores riscos de câncer de mama. Dessas mulheres, 5,67% apresentaram variantes patogênicas em genes de predisposição contra 1,73% do braço controle. Um alto risco foi observado para as pacientes portadoras de mutações em *BRCA1, BRCA2, PALB2 e CDH1* que apresentavam história familiar positiva para a neoplasia e risco moderado para as portadoras de variantes patogênicas em *ATM e RAD51D* (Hu *et al.* 2021).

Outro estudo internacional, publicado na mesma época e com desenho semelhante ao anterior, porém envolvendo mais de 100.000 mulheres em 25 países, avaliou 34 genes associados ao câncer de mama, confirmando aumento de risco para variantes que truncam proteína em *ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 E PALB2*. Dada a robustez dos dados e desenho destes estudos, estes fornecem a avaliação de risco mais abrangente em câncer de mama hereditário atualmente (BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021).

Essa diversidade genética destaca a complexidade do câncer de mama hereditário e a importância de uma abordagem abrangente no rastreamento genético e no aconselhamento genético para indivíduos em risco e suas famílias.

2.1.2.3.1 Influências Étnicas e Ancestralidade

A influência da ancestralidade e das diferenças étnicas no câncer de mama hereditário é um fator importante, revelando variações marcantes na incidência, tipos de mutações genéticas e padrões de herança em diferentes grupos populacionais.

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* apresentam variações significativas e complexas entre diferentes grupos étnicos. Indivíduos de ascendência judaica Ashkenazi apresentam uma frequência elevada de mutações em *BRCA1/2*, incluindo três mutações fundadoras: *BRCA1*: 185delAG e 5382insC, e *BRCA2*: 6174delT (ROA *et al.* 1996). Enquanto na população geral a probabilidade de ser portador de mutação em *BRCA1/2* é de 1 em 400 indivíduos (McCLAIN *et al.* 2005), em judeus Ashkenazi, essa proporção chega a 1 em 40 (ROA *et al.* 1996). Essa notável predisposição genética em certas populações destaca a importância da avaliação do risco genético de maneira específica e personalizada, considerando as características étnicas e históricas de cada grupo.

Considerando a diversidade étnica nas análises genéticas do câncer de mama hereditário, é imprescindível abordar a influência da ancestralidade na distribuição global dessas mutações, sendo de interesse de estudo o papel do escore de risco poligênico no câncer de mama. Esse escore é uma medida que considera múltiplos marcadores genéticos associados ao câncer de mama, incluindo variantes de baixo risco que, quando agregadas, podem fornecer uma avaliação mais abrangente do risco individual (ROBERTS *et al.* 2023).

Para populações afrodescendentes e latinas, que podem apresentar uma heterogeneidade genética significativa, isso torna-se particularmente relevante. Essa abordagem pode trazer dados mais precisos sobre o risco individual em contextos étnicos diversos e contribuir para estratégias personalizadas de aconselhamento. A consideração da ancestralidade na avaliação do risco genético é crucial para garantir uma abordagem mais inclusiva e eficaz no diagnóstico e manejo do câncer de mama hereditário em diferentes comunidades (ROBERTS *et al.* 2023).

2.1.3 Genética do Câncer de Mama Hereditário

A compreensão da genética do câncer de mama hereditário é crucial para elucidar os mecanismos subjacentes a essa patologia. Um marco teórico fundamental é o modelo de “dois hits”, proposto por Alfred G. Knudson Jr. na década de 1970. Esse modelo, baseado na observação do retinoblastoma hereditário, mas amplamente

aceito para a explanação de outros cânceres hereditários, incluindo o de mama, postula que a carcinogênese requer duas mutações sucessivas em um gene supressor de tumor específico(KNUDSON 1971).

O primeiro "hit" ocorre quando os indivíduos afetados herdam uma mutação em um dos alelos deste gene de um dos pais. O segundo "hit" acontece somaticamente nas células-alvo ao longo da vida, resultando na perda da função do gene supressor de tumor(KNUDSON 1971). Esse modelo proporciona uma estrutura conceitual para entender a hereditariedade do câncer de mama e destaca a importância das alterações genéticas ao longo do tempo no desenvolvimento dessa doença.

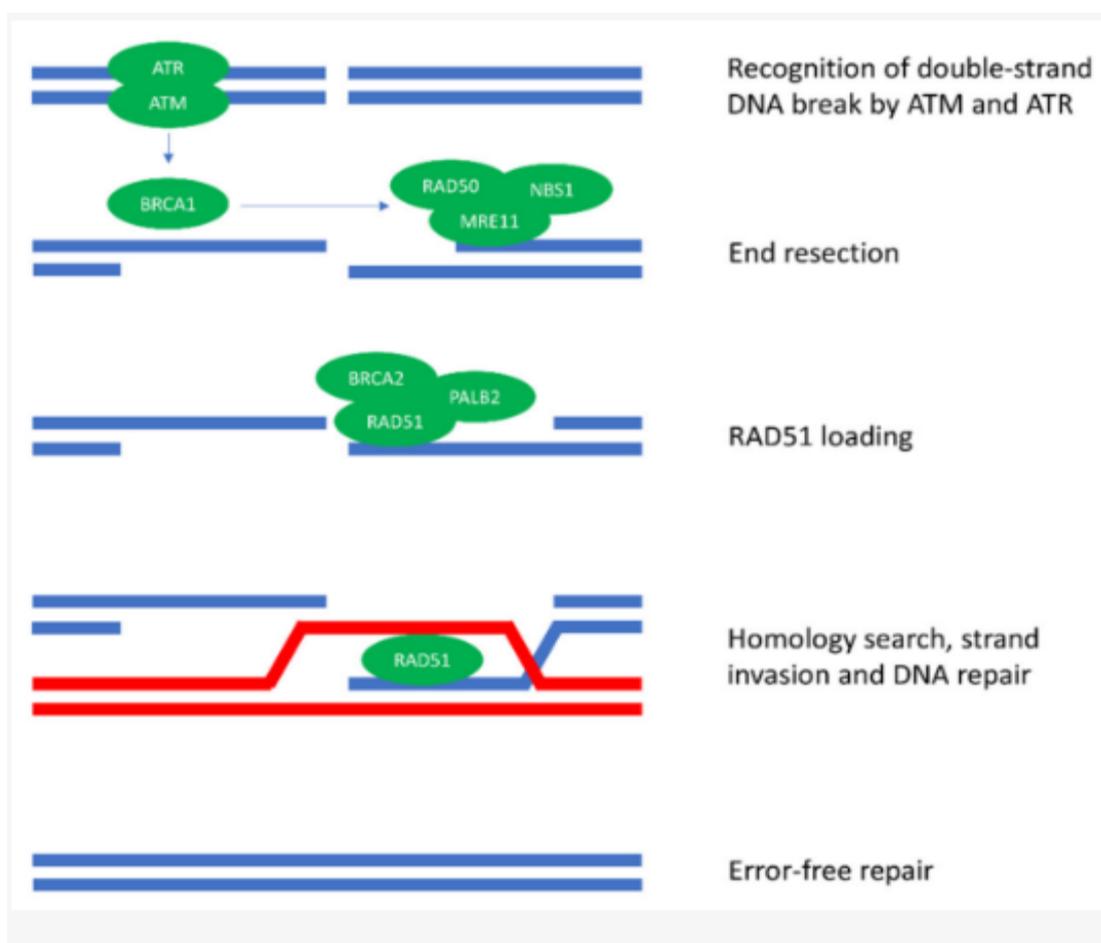
2.1.3.1 Mecanismos de Reparo do DNA – A Recombinação Homóloga e o Câncer de Mama Hereditário

No cenário do câncer de mama hereditário, genes como BRCA1 e BRCA2 desempenham papéis cruciais em uma importante via de reparo do DNA conhecida como recombinação homóloga (HR) (Figura1). Estes genes, em suas funções normais, participam na correção precisa de quebras de fita dupla no DNA, preservando assim a estabilidade genômica (VAN WILPE *et al.* 2021).

Esses genes supressores tumorais desempenham um papel fundamental na manutenção da integridade do genoma, agindo como guardiões que protegem contra mutações genéticas prejudiciais. A perda de função desses genes, como ocorre em mutações hereditárias, compromete a capacidade das células de reparar danos no DNA de maneira eficiente, aumentando assim o risco de instabilidade genômica e contribuindo para o desenvolvimento de câncer de mama e outros tipos de câncer (HANAHAN 2022).

Esse processo ocorre principalmente durante a fase S do ciclo celular, e deficiências nessa via estão associadas à tumorigênese de vários tipos de neoplasias, como mama, próstata, pâncreas e ovário (YAMAMOTO AND HIRASAWA 2021).

Figura 1 – Recombinação Homóloga



Reparo por recombinação homóloga (HR) inicia-se com a detecção de quebras de DNA de fita dupla por ATM e ATR. Essas enzimas ativam BRCA1, que desempenha um papel crucial no recrutamento de proteínas de reparo necessárias para a ressecção das extremidades do DNA. Durante a ressecção, forma-se uma longa cauda de DNA de fita simples 3', capaz de invadir a fita homóloga de DNA, geralmente uma cromátide irmã. Com a assistência de BRCA2 e PALB2, a proteína RAD51 é carregada na cauda de DNA de fita simples, iniciando o processo de invasão da fita homóloga para o reparo efetivo do DNA. A escolha da cromátide irmã como modelo reduz os erros durante o processo, tornando o HR um mecanismo de reparo preciso. Importante observar que, além das proteínas mencionadas, diversas outras estão envolvidas no HR. Fonte: (VAN WILPE *et al.* 2021)

Além dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, vários outros genes estão associados a síndromes mais raras, como Li Fraumeni (*TP53*), Peutz-Jeghers (*STK11*) e Cowden

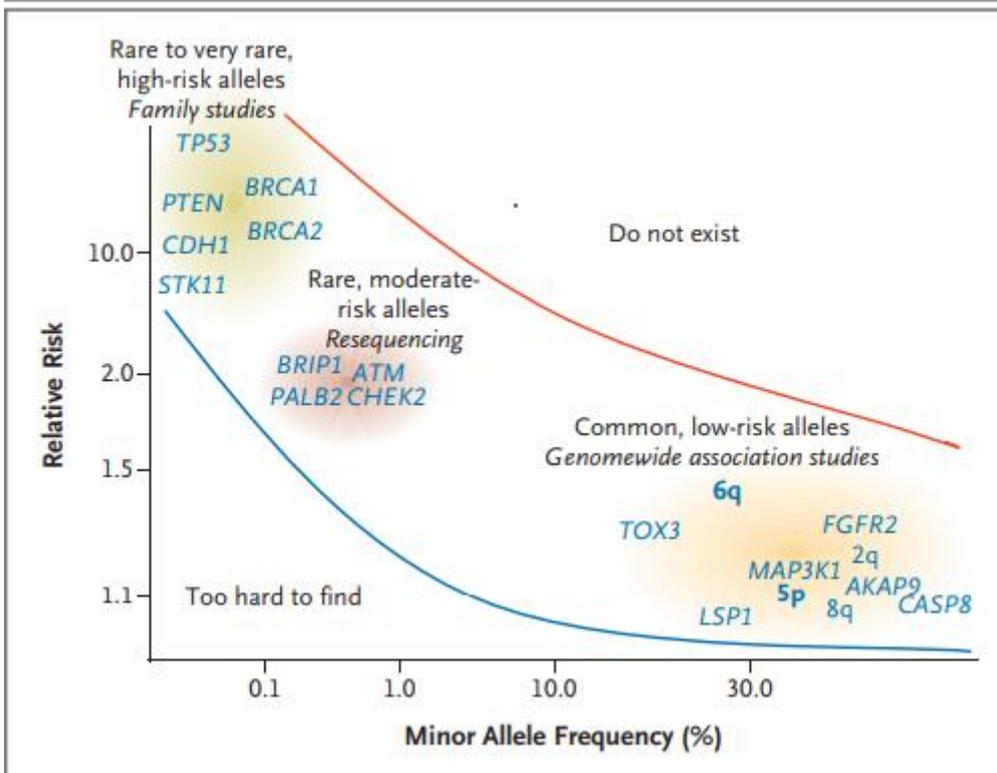
(*PTEN*), e estão implicados no câncer de mama hereditário, cada um desempenhando papéis distintos em vias de reparo do DNA e supressão tumoral. Além das síndromes descritas e de variantes patogênicas em genes de alta penetrância, outros genes de moderada penetrância como *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *NF1*, *RAD51C*, *RAD51D* podem conferir aumento de risco de câncer de mama, o que aumenta a complexidade das discussões sobre medidas de rastreio, profilaxia e terapias-alvo para os indivíduos portadores destas mutações (TUNG *et al.* 2020). Além disso, sendo o câncer de mama uma doença multifatorial, as interações do indivíduo com o ambiente e fatores de risco também são um campo de estudo em evolução.

2.1.3.2 Genes de Alta Penetrância em Câncer de Mama Hereditário

Penetrância é a proporção da ocorrência do fenótipo em relação a determinado genótipo, podendo ser completa quando afeta 100% dos indivíduos portadores do alelo mutado ou incompleta. O número de pacientes portadoras de câncer de mama ocasionados por genes de baixa penetrância e polimorfismos genéticos e sua atuação em conjunto com os fatores ambientais é mais significativo do que aqueles provenientes de variantes em genes de alta penetrância. Essas variantes são bastante raras na população, com frequências alélicas $< 0,005$ e conferem um risco relativo de câncer de mama > 5 . No câncer de mama hereditário, os genes de alta penetrância mais comumente associados são (Figura2) : *BRCA1/2*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11* e *TP53* (FOULKES 2008).

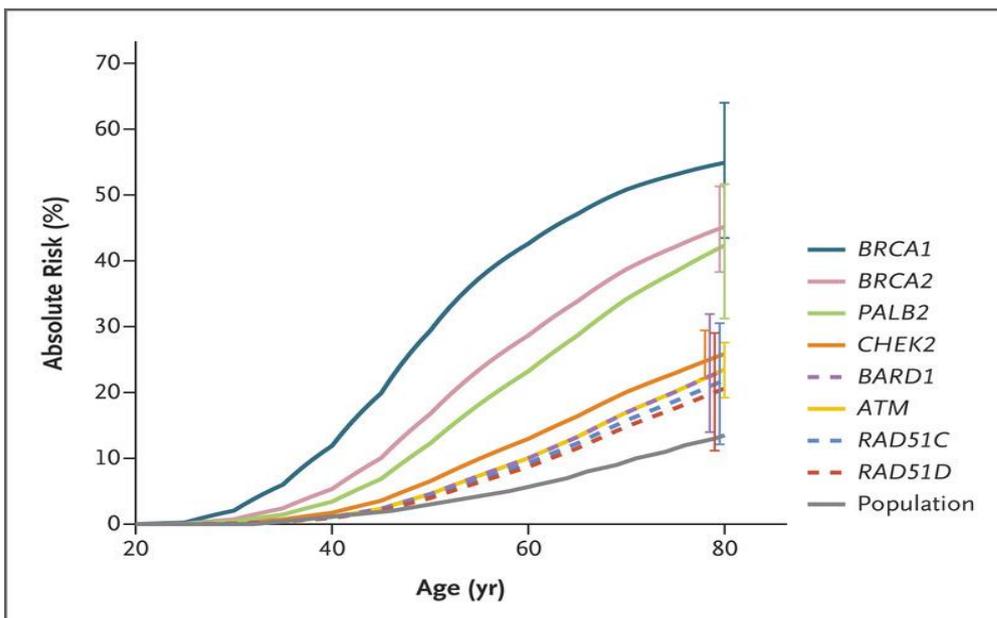
Recentes avanços na pesquisa genômica identificaram uma mudança significativa na avaliação do gene *PALB2*, antes considerado de moderada penetrância no câncer de mama hereditário. Estudos mais recentes revelaram que mutações no gene *PALB2* estão associadas a um risco substancialmente maior de desenvolvimento de câncer de mama (Figura 3), elevando seu status de penetrância para alta (ANTONIOU *et al.* 2014; BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021).

Figura 2: Genes de predisposição ao câncer de mama e risco relativo



Fonte: (FOULKES 2008)

Figura 3: Genes de predisposição ao câncer de mama e risco absoluto



Fonte: (BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021)

2.1.3.2.1 BRCA1/2

Os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2*, localizados nos cromossomos 17 (17q21) e 13 (13q13.1), respectivamente, atuam corrigindo danos ocasionais causados ao DNA decorrentes de divisão celular defeituosa ou por exposição ambiental. Com a perda da função supressora tumoral de tais genes, indivíduos portadores de variantes patogênicas acumulam mais danos ao DNA, aumentando o risco do surgimento de neoplasias (PETRUCELLI *et al.* 1993; ANGLIAN BREAST CANCER STUDY 2000).

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (HBOC), ocasionada por variantes em *BRCA1/2*, compreende cerca de 15% dos casos de cânceres de mama familiares. É uma síndrome de predisposição hereditária ao câncer de herança autossômica dominante, iniciada na vida adulta, caracterizada pelo alto risco de desenvolvimento de cânceres de mama e ovário, e outras neoplasias como câncer de próstata, pâncreas e melanoma. Indivíduos acometidos pela síndrome, habitualmente, desenvolvem câncer em idades mais precoces do que a população em geral, possuem um risco maior de bilateralidade, recidiva, surgimento de outros cânceres primários relacionados à síndrome e o acometimento de câncer de mama no sexo masculino (FORD *et al.* 1998).

Estudos apontam que o risco de desenvolvimento de câncer de mama nessa população pode chegar a 87% em mulheres e até 20% em homens, sendo mutações em *BRCA2* mais associadas à segunda condição. Por ser uma síndrome autossômica dominante, há probabilidade de 50% dos parentes de primeiro grau dos indivíduos afetados serem portadores das mutações, sendo iguais entre os sexos a chance de herdarem e transmitirem a mutação. Mutações bialélicas nesses genes podem ocasionar Anemia de Fanconi (FORD *et al.* 1998).

Pacientes com variantes em *BRCA1* apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de tumores triplo negativos, enquanto os cânceres de mama *BRCA2*

tendem a apresentar imunofenótipo semelhante aos tumores esporádicos, positivos para receptores hormonais. Alto grau histológico é característico desses tumores (CHEN *et al.* 2018). O diagnóstico é feito através da testagem genética em BRCA1 e BRCA2, sendo identificadas em técnica de sequenciamento até 90% das alterações e o restante, através da análise de duplicações/deleções (PETRUCELLI *et al.* 1993).

A HBOC ocorre em todas as etnias e grupos raciais, sendo estimada a prevalência na população em torno de 1:400 a 1:500, porém alguns grupos étnicos como os judeus Ashkenazi apresentam maiores frequências dessas variantes. Neste grupo, as 3 variantes fundadoras (BRCA1: 185delAG e 5382insC; BRCA2: 6174delT) correspondem a cerca de 90% das mutações identificadas em BRCA1/2. A mutação fundadora em BRCA2 999del5 é encontrada em cerca de 8% dos casos de câncer de mama feminino e 40% masculino (ROA *et al.* 1996). Na população franco-canadense também é observada a ocorrência de mutações fundadoras, sendo observada uma maior penetrância de variantes em BRCA2 do que em outros grupos populacionais (GHADIRIAN *et al.* 2009). Na população de origem afroamericana, postulava-se que a frequência de variantes nesses genes era baixa, entretanto, novos estudos têm verificado a presença considerável de mutações, incluindo grandes rearranjos, como duplicações dos éxons 18 a 19 em BRCA1 (JUDKINS *et al.* 2012). Na população latina nos Estados Unidos, foi verificado que a variante fundadora Ashkenazi em BRCA1 185delAG (187delAG) é a mais comumente encontrada (WEITZEL *et al.* 2013). Um estudo brasileiro sobre o perfil mutacional de BRCA no Brasil demonstrou que a variante mais frequente reportada em BRCA1 é a c.5266dupC, enquanto em BRCA2 a prevalência de variantes foi mais heterogênea (PALMERO *et al.* 2018).

O manejo clínico dos indivíduos portadores de variantes em BRCA1 e 2 envolve uma abordagem multidisciplinar. O rastreio do câncer de mama pode ser realizado com ressonância magnética das mamas a partir dos 25 anos, associada à mamografia a partir dos 30 anos. A mastectomia bilateral profilática pode ser discutida, considerando os aspectos psicossociais, grau de proteção, riscos e a expectativa de

vida da paciente. A opção de cirurgia redutora de risco pode reduzir em 90% a incidência de câncer de mama (NCCN 2023).

Uma recomendação importante para a redução do risco de câncer é a salpingooforectomia bilateral (SOOB), ou seja, a remoção cirúrgica dos ovários e tubas uterinas, indicada a partir dos 30-35 anos para portadoras de variantes patogênicas em *BRCA1*, podendo ser postergada para 40-45 anos em *BRCA2*. Além da redução do risco de câncer de ovário, esta estratégia pode ser benéfica para diminuição do risco de câncer de mama (TUNG *et al.* 2020; NCCN 2023). Martelli *et al.* recentemente conduziram um estudo retrospectivo que avaliou o papel da SOOB em pacientes tratadas previamente para câncer de mama. A SOOB reduziu significativamente o risco de morte, sendo mais evidente para as portadoras de mutações em *BRCA1*, na doença triplo negativa e em portadoras de carcinoma ductal invasivo. O estudo concluiu que a SOOB deve ser oferecida a todas as pacientes cujo tratamento do câncer de mama tenha intuito curativo, e para aquelas portadoras de variantes em *BRCA1*, considerar a realização do procedimento no momento da cirurgia mamária (MARTELLI *et al.* 2023).

Em relação às terapias-alvo, atualmente, os inibidores de poliadenosina difosfato-ribose polimerase (iPARP) estão disponíveis para o tratamento da doença metastática e adjuvante do câncer de mama em portadores de variantes patogênicas germinativas em *BRCA1/2*. Esses medicamentos, como o olaparibe e o talazoparibe, exploram a vulnerabilidade das células tumorais deficientes em reparo de DNA devido à ausência funcional de *BRCA1/2*, levando à morte celular seletiva nas células cancerosas. O uso desses inibidores de PARP tem mostrado eficácia significativa, proporcionando uma nova abordagem terapêutica para pacientes com câncer de mama hereditário (LITTON *et al.* 2018; TUTT *et al.* 2021).

2.3.2.2 CDH1

Localizado no cromossomo 16 (16q22.1), o gene da Caderina-1 (CDH1) desempenha um papel crucial na adesão celular nas junções celulares. A E-caderina faz parte de uma família de glicoproteínas transmembrana altamente preservadas conhecidas como caderinas. Sua função consiste em auxiliar na adesão celular

dependente de cálcio, colaborando na formação de tecidos organizados. Esse processo ocorre por meio de complexos formados com um conjunto adicional de proteínas citosólicas denominadas cateninas. Variantes patogênicas neste gene estão relacionadas à Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário. Essa síndrome é caracterizada por neoplasia maligna gástrica com subtipo histológico difuso, geralmente iniciado antes dos 40 anos, e apresenta alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, exclusivamente o subtipo lobular invasivo, em mulheres afetadas pela síndrome (BLAIR *et al.* 2020).

Em algumas famílias, a variante patogênica pode estar associada ao câncer de mama lobular, mesmo na ausência de carcinoma gástrico. Essa observação é objeto de discussão, uma vez que uma das estratégias redutoras de risco inclui a recomendação de gastrectomia total profilática. No entanto, devido à alta morbidade dessa cirurgia, o benefício deste procedimento na ausência de história familiar específica ainda é controverso. Vale ressaltar que um pequeno estudo indicou que, entre os pacientes submetidos a gastrectomia profilática, mais de 50% foram diagnosticados com câncer gástrico no espécime cirúrgico (JACOBS *et al.* 2019).

O risco de desenvolvimento de carcinoma lobular invasivo da mama é elevado nessa síndrome, variando de 39% a 55%. Portanto, medidas de redução de risco são recomendadas (HANSFORD *et al.* 2015; BLAIR *et al.* 2020). O rastreamento com mamografia anual e ressonância magnética das mamas pode ser considerado a partir dos 30 anos, e a mastectomia bilateral profilática pode ser discutida como uma opção para reduzir o risco de câncer de mama (NCCN 2023).

2.3.2.3 PALB2

O gene *PALB2* (Parceiro e Localizador de BRCA2) desempenha um papel crucial na estabilidade genômica e na reparação de danos no DNA, interagindo com o *BRCA2* no reparo por recombinação homóloga. Está localizado no cromossomo 16 (16p12). VP neste gene estão associadas a um aumento de risco para câncer de

mama, ovário e pâncreas. PALB2 atualmente é considerado o terceiro gene mais importante em termos de risco para câncer de mama, seguindo BRCA1 e BRCA2 (TISCHKOWITZ *et al.* 2021).

O aumento de risco de câncer de mama, especialmente em mulheres com variantes em PALB2 abaixo dos 40 anos, pode chegar até 8-9 vezes em relação à população em geral. Em pacientes com histórico familiar de câncer de mama em mais de dois parentes, esse risco pode elevar-se até 58% até os 70 anos. PALB2 é considerado um gene de moderada a alta penetrância, aumentando a probabilidade de tumores de alto grau e triplo negativos. Mutações bialélicas em PALB2 estão associadas à Anemia de Fanconi (REID *et al.* 2007; ANTONIOU *et al.* 2014).

O manejo das pacientes com variantes patogênicas em *PALB2* é realizado de forma semelhante ao preconizado para *BRCA1/2*. Envolve um aumento no rastreio, incluindo ressonância magnética das mamas e mamografia anuais a partir dos 30 anos. A decisão sobre mastectomia profilática bilateral deve ser cuidadosamente discutida entre a paciente e sua equipe médica. O uso de inibidores de PARP para essas pacientes parece ser promissor, e estudos estão em andamento para incorporação dessa terapia para portadoras de câncer de mama PALB2 mutadas. Diante do aumento de risco para câncer de ovário, também se preconiza a SOOB, porém geralmente não antes dos 50 anos (TISCHKOWITZ *et al.* 2021; NCCN 2023).

2.3.2.4 PTEN

O gene PTEN foi inicialmente identificado no cromossomo 10 (10q23.3) como um supressor tumoral comumente perdido em diversos tipos de câncer humano, incluindo cérebro, mama e próstata. Este gene atua como uma fosfatase de proteína e lipídeo de dupla especificidade, inibindo a sinalização da quinase 3 de fosfatidilinositol (PI3K) e bloqueando processos dependentes de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), essenciais para a sobrevivência e proliferação celular. Além disso, o PTEN tem funções nucleares e é regulado por metilação do promotor, micro-RNAs e RNAs não codificadores. Esses mecanismos de regulação são cruciais, pois pequenas

alterações na quantidade de PTEN podem afetar significativamente a susceptibilidade ao câncer(HOPKINS *et al.* 2014).

Variantes patogênicas no gene *PTEN* estão associadas às síndromes de hamartoma tumoral (Síndrome de Cowden, Proteus e Bannayan-Riley-Ruvalcaba), sendo a Síndrome de Cowden predominante. Esta patologia é definida por critérios maiores e menores, sendo tumores malignos de mama, endométrio, tireoide, colorretal e renal parte do espectro. Outras manifestações clínicas incluem macrocefalia, triquilemomas e pápulas papilomatosas (PILARSKI *et al.* 2013).Um estudo prospectivo observou que o risco de desenvolvimento de câncer de mama nessa síndrome pode chegar a 85%. Geralmente esses tumores são diagnosticados antes dos 50 anos e tendem a ter comportamento agressivo, bilateralidade e multifocalidade. Os tumores são tipicamente ductais invasivos e originam-se em meio áreas hamartomatosas no parênquima mamário. Outras lesões benignas mamárias como papilomas intraductais, fibroadenomas e adenose também são frequentemente encontrados nessas pacientes(TAN *et al.* 2012; PILARSKI *et al.* 2013).

Apesar de alguns casos descritos de câncer de mama no sexo masculino em portadores da síndrome, a associação ainda não é confirmada. Dessa forma, medidas de prevenção e rastreamento do câncer de mama são recomendadas. É preconizado o rastreamento com ressonância das mamas e mamografias anuais a partir dos 30 anos ou 10 anos antes do caso mais jovem, e a mastectomia profilática bilateral pode ser discutida nas mulheres portadoras de variantes patogênicas em PTEN (NCCN 2023).

2.3.2.5 *STK11*

A Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma condição genética rara, ocasionada por mutações no gene *STK11*, localizado no cromossomo 19 (19p13.3). Este gene codifica uma serina/treonina quinase. Postula-se que o *STK11* é um gene supressor tumoral e pode atuar como um guardião, regulando o desenvolvimento de hamartomas e adenocarcinomas na Síndrome de Peutz-Jeghers. A mutação genética pode ser identificada em até 90% dos pacientes que preenchem os critérios da síndrome (CHEN AND FANG 2009).

Pigmentação mucocutânea é um dos sinais clássicos da síndrome, assim como a presença de pólipos hamartomatosos no trato gastrintestinal, tendo início durante a infância. Esta síndrome tem forte associação com câncer colorretal, gástrico, pancreático e intestino delgado. Outros tumores, como câncer de ovário não epitelial e mama, também estão associados. O aumento do risco de câncer nesses órgãos destaca a importância do monitoramento e rastreamento nesses pacientes, incluindo a realização de colonoscopias e outros exames específicos para detecção precoce e manejo adequado. A natureza multifatorial da síndrome requer uma abordagem integrada para a gestão dos riscos associados (BEGGS *et al.* 2010).

O câncer de mama nesta síndrome ocorre em idade mais jovem, em média 37 anos, com um risco absoluto de 32-54%. Diante desse risco aumentado, é recomendado realizar mamografia e ressonância das mamas anuais a partir dos 30 anos, além da discussão sobre a possibilidade de mastectomia bilateral profilática (NCCN 2023). Essas medidas visam a detecção precoce e a redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama em portadores da Síndrome de Peutz-Jeghers. O acompanhamento clínico desses pacientes deve ser conduzido de forma abrangente, levando em consideração os diferentes órgãos afetados pela e ajustando as estratégias de rastreio conforme a necessidade individual de cada paciente (GIARDIELLO *et al.* 2000).

2.3.2.6 TP53

O gene *TP53*, localizado no cromossomo 17 (17p13.1) desempenha uma função crucial na prevenção do câncer, atuando como um supressor tumoral. Sua proteína, p53, atua na regulação do ciclo celular, interrompendo a replicação para permitir o reparo do DNA. Quando o reparo não é possível, a p53 induz a apoptose, prevenindo a disseminação de células danificadas (MALKIN 2011). VP/PP em TP53 estão associadas à Síndrome de Li-Fraumeni, na qual o risco de desenvolvimento de câncer pode chegar a quase 100% em mulheres e 73% em homens. Essa diferença entre homens e mulheres é devido ao câncer de mama ser um dos tumores cardinais da síndrome, mas além do câncer de mama, sarcomas, leucemias, tumores do

sistema nervoso central e carcinoma adrenocortical são neoplasias comumente encontradas na Síndrome de Li-Fraumeni. Estudos apontam um espectro mais vasto de tumores possa estar relacionado a essa síndrome (HISADA *et al.* 1998; OLIVIER *et al.* 2003).

Devido à diversidade de tumores associados à Síndrome de Li-Fraumeni, o diagnóstico pode ser desafiador devido à dificuldade em reunir critérios específicos. No critério clássico de diagnóstico, o indivíduo (proband) deveria apresentar um sarcoma antes dos 45 anos, ter um parente de primeiro grau com qualquer câncer antes dos 45 anos e um parente de primeiro ou segundo grau com qualquer tipo de câncer antes dos 45 anos de idade ou um sarcoma em qualquer idade (LI *et al.* 1988). No entanto, esses critérios restritos podem deixar muitos portadores da síndrome fora da indicação de testagem, dada a diversidade de manifestações clínicas associadas à condição. Outros critérios foram propostos, dentre eles o de Chompret, o qual ampliou a gama de tumores do espectro além dos sarcomas, tumor cerebral, câncer de mama e carcinoma adrenocortical, sendo o câncer de mama um critério isolado quando abaixo de 31 anos e sem história familiar (TINAT *et al.* 2009).

No contexto do câncer de mama relacionado à Síndrome de Li-Fraumeni, a ocorrência geralmente se dá antes dos 35 anos, comumente apresentando o subtipo molecular HER-2 hiperexpresso (WILSON *et al.* 2010). A mastectomia é frequentemente indicada para tratamento devido ao risco elevado de segunda malignidade induzida por radiação, especialmente nas pacientes submetidas a cirurgia conservadora. Além disso, o risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral é substancialmente elevado, particularmente nas mulheres diagnosticadas antes dos 35 anos, alcançando uma taxa anual de 4-7%, o dobro do observado em portadoras de mutações em BRCA (HYDER *et al.* 2020). Essas características destacam a complexidade e os desafios no manejo clínico dessas pacientes, exigindo uma abordagem cuidadosa e personalizada.

A mutação fundadora R337H é uma característica relevante no cenário do câncer de mama hereditário no Brasil, especialmente nas regiões Sul e Sudeste do país. Essa variante parece ter uma penetrância menor em relação a outras

encontradas na síndrome. Sua frequência destaca a importância do diagnóstico diferencial e da atenção para síndromes de predisposição ao câncer de mama nesse contexto específico, evidenciando a necessidade de estratégias de manejo clínico e aconselhamento genético adaptadas à diversidade genética presente na população brasileira (FERREIRA *et al.* 2019).

O rastreio e acompanhamento de pacientes portadores da Síndrome de Li-Fraumeni apresentam desafios significativos, dada a variedade de tumores associados à síndrome e a necessidade de uma abordagem abrangente. Dentre os exames preconizados pelo Protocolo de Toronto, a avaliação anual com ressonância magnética de corpo inteiro representa uma medida eficaz para detecção precoce de tumores. No contexto específico do câncer de mama, o início do rastreio a partir dos 20-25 anos, utilizando ressonância magnética das mamas, é recomendado para detectar precocemente lesões de risco.

A divergência em relação à mamografia reflete preocupações sobre a exposição à radiação, sendo que alguns grupos optam por evitar essa modalidade de rastreio. A decisão sobre a abordagem de rastreio deve ser personalizada, considerando as características individuais do paciente e a avaliação de riscos e benefícios associados a cada método (FREBOURG *et al.* 2020; TUNG *et al.* 2020).

2.1.4 Diagnóstico

2.1.4.1 Critérios Diagnósticos

Diante das características dos cânceres de mama hereditários e da importância do diagnóstico e aconselhamento para redução de risco, foram estabelecidos critérios para a indicação de testagem genética (Quadro 1). Esses critérios têm se expandido, e alguns grupos, como a Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama, defendem a testagem universal de pelo menos BRCA1, BRCA2 e PALB2 para todas as mulheres portadoras de câncer de mama, porém, ainda não é consenso (MANAHAN *et al.* 2019).

Um estudo americano com mais de 2000 mulheres diagnosticadas com câncer de mama identificou que apenas 52,9% das pacientes que preenchem critérios de alto risco hereditário foram testadas. Entretanto, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) reforça que alguns grupos, como mulheres acima de 60 anos sem histórico familiar, apresentam uma baixa probabilidade (< 2,5%) de detecção de variantes patogênicas em genes de susceptibilidade ao câncer de mama. Assim, seria questionável a utilidade clínica de testagem dessas pacientes (NCCN 2023).

Nesse contexto, muitos especialistas defendem uma mudança de paradigma de quem testar para quem não deve ser testado, considerando as demandas atuais de necessidade de avaliação do DNA como ferramenta para tomada de decisões clínicas e evitando que critérios muito restritos e complicados dificultem a identificação de pacientes em risco (TUNG AND DESAI 2021). Recentemente, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) publicou um *guideline* recomendando que todas as mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama abaixo de 65 anos devem ser testadas (BEDROSIAN *et al.* 2024). O desafio de garantir maior acesso a essa população tanto do teste quanto às medidas acionáveis, somado às diferenças socioeconômicas mundiais, ainda é uma barreira a ser vencida antes do teste universal ser amplamente indicado.

Quadro 1 – Critérios de indicação de testagem genética para genes de alta penetrância de susceptibilidade ao câncer de mama

História pessoal de câncer de mama e seguintes características:

- < 50 anos
- Qualquer idade:
 - Na indicação de tratamento com inibidor de PARP
 - Triplo negativo
 - Múltiplos tumores (sincrônicos ou metacrônicos)

- Carcinoma lobular e história pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso
 - Câncer de mama masculino
 - Ancestralidade Ashkenazi
 - Histórico de pelo menos um familiar acometido e observação dos seguintes critérios: câncer de mama com menos de 50 anos, câncer de pâncreas, câncer de ovário, câncer de mama masculino, câncer de próstata metastático ou de muito alto risco
 - Pelo menos três diagnósticos de câncer de mama e/ou próstata do mesmo lado da família, incluindo o paciente com câncer de mama
-
- **História familiar:**
 - Indivíduos afetados por câncer de mama (fora dos critérios de teste listados acima) ou indivíduos não afetados, mas com parente de primeiro ou segundo grau que atenda a qualquer um dos critérios acima
 - Indivíduos afetados ou não pelo câncer de mama que não atendem aos critérios acima, mas têm uma probabilidade >5% de apresentar uma variante patogênica em BRCA1/2 baseado em modelos de probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama (por exemplo, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)

Fonte: Adaptado de NCCN Guidelines Version 1.2024 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic

Um estudo multicêntrico prospectivo de registro de dados verificou que, dos 959 pacientes incluídos, aproximadamente 45% dos pacientes com câncer de mama e variantes germinativas clinicamente acionáveis foram preteridas quando os testes se limitavam aos critérios de testagem do NCCN da época e quando restritos apenas ao sequenciamento BRCA1/2 (BEITSCH *et al.* 2019). Esses resultados destacam a limitação dos critérios de testagem mais restritos e a importância de considerar a ampliação das estratégias de teste para garantir uma identificação mais abrangente de variantes patogênicas em genes de susceptibilidade ao câncer de mama.

No Brasil, os critérios adotados pela Agência Nacional de Saúde (ANS) para a realização de testes genéticos pelas operadoras de saúde são mais restritos, e o Sistema Único de Saúde (SUS) não os disponibiliza. Além disso, as regras para

solicitação dos testes preconizam iniciar pelo sequenciamento completo de BRCA1 e BRCA2 e, caso não sejam encontradas mutações nesses genes ou o paciente preencha critérios para pelo menos duas das seguintes síndromes: Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, Síndrome de Lynch e/ou Síndrome de Peutz-Jeghers, o paciente seguiria para avaliação através de painel. (ANS, 2021)

Um estudo retrospectivo com mais de 1.600 pacientes submetidos à genotipagem comparou a performance para identificação de pacientes em risco para câncer hereditário de acordo com os critérios da ANS e do NCCN. O primeiro falhou em 17-25% na identificação dos portadores de variantes patogênicas em genes de predisposição ao câncer. Esses resultados ressaltam as limitações dos critérios mais restritos e destacam a necessidade de revisão e expansão das políticas de testagem genética para garantir uma identificação mais eficaz de variantes patogênicas em genes de susceptibilidade ao câncer (DE OLIVEIRA *et al.* 2022).

2.1.4.2 Testes Diagnósticos

Após a introdução do sequenciamento de nova geração (NGS), um conjunto de técnicas que se baseia no sequenciamento massivo e paralelo de ácidos nucleicos (DNA e RNA) por meio da amplificação de fragmentos em pequenas regiões, houve uma notável redução nos custos e uma eficiência aprimorada no tempo de sequenciamento. Essa evolução resultou em uma considerável expansão do acesso aos testes diagnósticos, possibilitando a identificação de outros genes associados ao câncer de mama hereditário (PRICE *et al.* 2018).

A abordagem por meio de painéis multigenes revela-se particularmente interessante para o câncer de mama, uma vez que o fenótipo pode ser justificado por mais de um gene. Além disso, a escolha das decisões clínicas pode depender da acionabilidade do gene envolvido. Na Síndrome de Li-Fraumeni, por exemplo, é observado um incremento no risco de desenvolvimento de segunda neoplasia em locais previamente submetidos à radioterapia. Nesse contexto, ao delinear estratégias terapêuticas, caso uma paciente diagnosticada com câncer de mama seja capaz de ser submetida a uma mastectomia em detrimento da segmentectomia, evitando,

assim, a necessidade de radioterapia adjuvante, tal escolha poderia evitar o risco específico associado, salvo em situações que indiquem inequivocamente a necessidade desse tratamento (THARIAT *et al.* 2021).

Um estudo nacional avaliou 1.663 pacientes com câncer de mama submetidos a um painel germinativo multigenes, identificando em 20% dos probandos pelo menos uma VP ou VP/P em genes de susceptibilidade ao câncer. VP/PP em BRCA1 e BRCA2 constituíram a grande maioria (47%). Destacou-se também a frequência de VP/PP em TP53 (10,5%), um valor acima da casuística mundial, achado associado à presença da mutação fundadora R337H, encontrada principalmente nas Regiões Sul e Sudeste do país. Importante mencionar que este estudo reuniu o maior número de casos nas regiões citadas anteriormente, seguidos da Região Nordeste e uma pequena parcela de casos da Região Norte. Esses resultados evidenciam a relevância do rastreamento genético em pacientes com câncer de mama, possibilitando a detecção de variantes significativas em genes de susceptibilidade, o que, por sua vez, contribui para uma compreensão mais abrangente da heterogeneidade genética nessa população específica (GUINDALINI *et al.* 2022).

Conhecer a metodologia do teste empregado é de suma importância para a utilidade clínica desses painéis, pois para um teste ser considerado tipo A de qualidade, de acordo com o EuroGentest, é necessário que a análise contemple integralmente a extensão da sequência codificadora e das junções íntron/éxon de todos os genes analisados. A cobertura mínima deve ser de pelo menos 20X em todas as regiões analisadas. Caso esta cobertura seja inferior a 100%, recomenda-se utilizar outra metodologia (p.ex. Sanger) para as regiões não cobertas (MATTHIJS *et al.* 2016).

Considerando as dimensões continentais do Brasil e sua heterogeneidade populacional, apesar de uma casuística significativa neste estudo, ainda existem lacunas no entendimento do espectro mutacional do câncer de mama hereditário no país. A disponibilidade atual de testes genéticos por meio de painéis multigenes representa um desafio tanto no acesso generalizado à população quanto na interpretação e integração dos resultados na prática clínica. Essa complexidade

ressalta a importância contínua de pesquisas abrangentes e da implementação de estratégias que visem superar as barreiras associadas ao rastreamento genético, garantindo uma abordagem mais inclusiva e eficaz no diagnóstico e manejo do câncer de mama hereditário em diversas regiões do Brasil (ASHTON-PROLLA AND SEUANEZ 2016)

2.1.5 Bancos de Dados e Análises de Variantes

Os esforços para garantir maior acurácia na classificação de variantes são contínuos. Padronizar critérios e disponibilizar bancos de dados para submissões e consultas é fundamental para a interpretação e o manejo clínico adequados das diversas síndromes de predisposição hereditária ao câncer.

A ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) estabeleceu diretrizes rigorosas para a interpretação de variantes genéticas, fornecendo critérios específicos para as categorias: patogênico, provavelmente patogênico, benigno, provavelmente benigno e incerto. O sistema de classificação da ACMG é amplamente utilizado na comunidade genômica clínica para avaliar o impacto clínico das variantes (RICHARDS *et al.* 2015).

O Sherlock (Sistema de Harmonização e Aprimoramento de Regras de Classificação de Variantes) surgiu com o propósito de aprimorar e harmonizar as regras da ACMG, unificando critérios de interpretação e incorporando dados genômicos e informações clínicas adicionais. Construído sobre as 33 regras estabelecidas pela ACMG, o Sherlock introduziu 108 refinamentos detalhados, aprimorando a abordagem de classificação de variantes. Essas melhorias foram desenvolvidas por meio da análise de mais de 40 mil variantes. O objetivo do Sherlock é otimizar a precisão na classificação de variantes, reduzir ambiguidades e fornecer diretrizes mais refinadas para auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões clínicas baseadas em genética, contribuindo assim para uma prática médica personalizada e mais eficiente (NYKAMP *et al.* 2017).

Lançado em 2012, o ClinVar é um banco de dados mantido pelo Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (NHGRI) dos Estados Unidos e contém informações sobre interpretações clínicas de variantes genéticas, fornecidas por

laboratórios acadêmicos e comerciais, consórcios e grupos de pesquisa globalmente, o que propicia diversidade e abrangência dos dados. Ele fornece informações clínicas sobre as variantes, incluindo interpretações de patogenicidade, associações com enfermidades e evidências de suporte. É um banco de dados de consulta pública, gratuito, regularmente atualizado conforme novas informações e pesquisas são publicadas (LANDRUM *et al.* 2016).

Entretanto, é importante ressaltar que o ClinVar não é a única fonte de dados e que, pode haver discrepâncias entre interpretações de diferentes laboratórios. Dada a importância da correta classificação para a prática clínica, é necessária a atenção quando consulta ao Clinvar para o status de revisão da variante. Verificar data de submissão, laboratórios responsáveis e se e se a variante já foi validada pelo grupo responsável pela curadoria ACMG/Clingen aumenta a segurança nas interpretações dos resultados (REHM *et al.* 2015).

Diante da complexidade interpretativa, considerando a especificidade dos mecanismos biológicos de compensação de vias metabólicas, a penetrância das doenças, os domínios proteicos de interesse e as regiões específicas do DNA, a ClinGen, uma iniciativa fundada em 2013 e mantida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, com contribuições de mais de 64 países, dedicada à construção de uma ferramenta central com o propósito de definir a relevância clínica de genes e variantes para uso prático na medicina de precisão, ensino e pesquisa, viu-se compelida a desunificar as regras ACMG/ClinGen e a desenvolver diretrizes específicas individuais para diferentes genes, inclusive dentro de uma mesma doença (REHM *et al.* 2015). Esse processo é moroso, e muitos genes/fenótipos ainda não foram agrupados para análises. Atualmente, dentre os genes de alta penetrância para câncer de mama hereditário, apenas STK11 ainda não possui guideline específico.

Grupos como o ENIGMA (Evidence-Based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles) atuam para aprimorar a classificação de variantes em BRCA1/2, através da combinação de dados clínicos, estudos funcionais e genéticos. Os dados clínicos incluem informações sobre história familiar e pessoal de câncer de mama e ovário, importantes para a correlação com os cálculos de risco de câncer.

A avaliação funcional avalia o impacto das variantes na proteína e os processos biológicos envolvidos com o desenvolvimento do câncer. A análise genética através das frequências populacionais também é uma ferramenta importante de predição de patogenicidade, pois quanto mais rara, maior a probabilidade de ser uma variante de predisposição ao câncer.

Assim, os bancos de dados e grupos envolvidos na análise das variantes reúnem um sistema de classificação de evidências para categorizar as variantes em diferentes níveis de patogenicidade. A curadoria global dessas informações é valiosa para os profissionais de saúde nas decisões clínicas e de aconselhamento genético (SPURDLE *et al.* 2012).

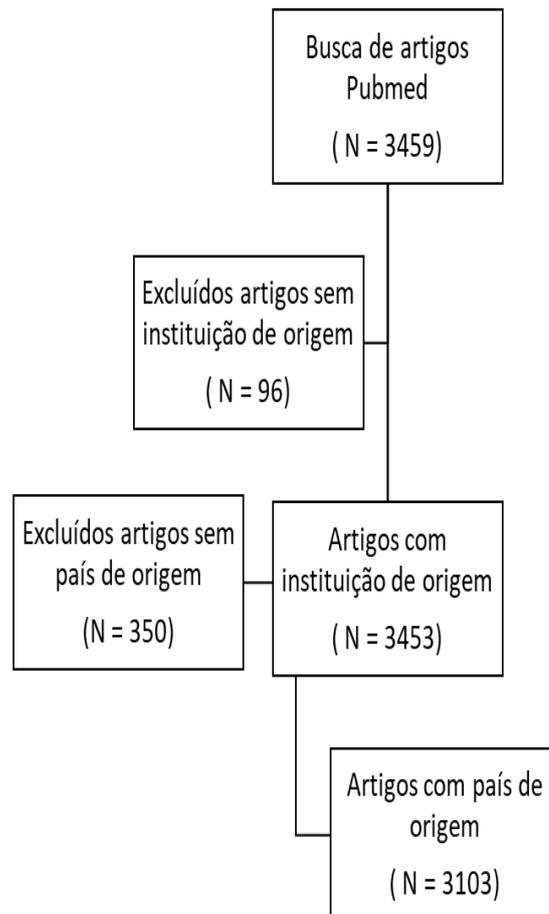
Portanto, estudar o câncer de mama hereditário é de extrema relevância, uma vez que, atualmente, ainda há poucos centros de referência no Brasil, tanto no setor público quanto privado (ASHTON-PROLLA AND SEUANEZ 2016). A identificação de indivíduos em risco, sejam eles afetados ou familiares, pode propiciar acompanhamento, rastreamento de tumores e intervenções profiláticas precoces. Essa abordagem tem o potencial de impactar significativamente na redução da morbimortalidade por câncer e, ao mesmo tempo, contribuir para a diminuição dos custos em saúde relacionados ao tratamento de neoplasias.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Busca na Literatura e Análise de Termos

Para a realização do levantamento de genes na literatura, foi feita uma busca no Pubmed usando os termos de buscas: (ATM or BARD1 or BRCA1 or BRCA2 or CDH1 or PALB2 or PTEN or STK11 or TP53) and (*hereditary breast cancer or breast cancer*). Esta busca resultou em 3549 resumos. Desta chave, foram extraídos 3453 artigos com suas instituições extraídas, das quais pôde-se obter o país de origem em 3103 resumos.

Fluxograma 1: Busca de artigos em câncer de mama hereditário com país de origem

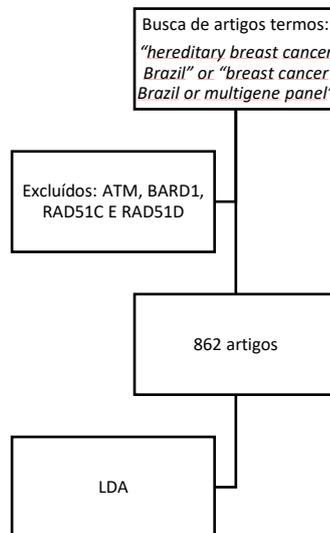


Fonte: A autora (2024)

Paralelamente, seguiu-se a análise para o contexto brasileiro, através dos termos específicos de busca: (ATM or BARD1 or BRCA1 or BRCA2 or CDH1 or CHEK2 or NF1 or PALB2 or PTEN or RAD51C or RAD51D or STK11 or TP53 or HBOC) *and (hereditary breast cancer Brazil or breast cancer Brazil or multigene panel)*, resultaram 862 resumos relevantes.

Os termos filtrados nos abstracts recuperados pelo Pubmed foram analisados utilizando o algoritmo LDA (Latent Dirichlet Allocation) para classificar os termos de acordo com tópicos que são gerados estatisticamente a partir dos dados. Esta análise sugere como as informações são agrupadas nos artigos, mostrando agrupamentos relevantes de textos que podem oferecer um insight importante sobre o que se encontra na literatura (Fluxograma 2).

Fluxograma 2: Busca de artigos em câncer de mama hereditário no contexto brasileiro



Fonte: a autora 2024)

O próximo passo foi a análise da associação entre os genes de suscetibilidade ao câncer de mama hereditário e os termos relevantes, como "variants", "mutations", "hereditary breast", "brazil", "multigene panel" e "hereditary cancer", sendo gerado um diagrama de Venn para avaliação dos conjuntos encontrados.

3.2 Busca de variantes em bancos de dados

Os genes de alta penetrância *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53* foram submetidos aos bancos de dados ClinVar e gnomAD, para filtragem de variantes depositadas até 5 de janeiro de 2024, com o objetivo de classificá-las de acordo com significado clínico e foram obtidas as frequências alélicas dos SNVs associados ao maior número de condições reportadas. Realizou-se uma análise detalhada das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas dos genes supracitados em relação a aspectos técnicos, sua relevância clínica, epidemiológica e impacto na prática médica.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Para a análise dos abstracts recuperados da busca no Pubmed, foram utilizadas a biblioteca skit-learn da linguagem Python. Os dados foram filtrados, removendo os stop-words, as palavras muito frequentes e muito raras ocorrência acima de 95% nos documentos ou abaixo de 2%, que podem indicar pouca relevância. Foram removidos genes de moderada penetrância (*ATM*, *BARD1*, *RAD51C* E *RAD51D*) para algumas análises focadas nas descrições das variantes de alta penetrância. Por fim, foram separados e classificados todos os nomes de genes que apareceram nos documentos.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DE ARTIGOS

Dentre os 3103 artigos selecionados por país de origem, os Estados Unidos lideram com 1058 publicações. Os 20 principais países em número de publicações estão listados abaixo (Quadro 2). O Brasil encontra-se na 9ª posição com 113 artigos, sendo o único da América Latina nesse grupo. Destaca-se a ausência de países do continente africano neste ranking e a concentração de literatura publicada em países do Hemisfério Norte (Figura 4)

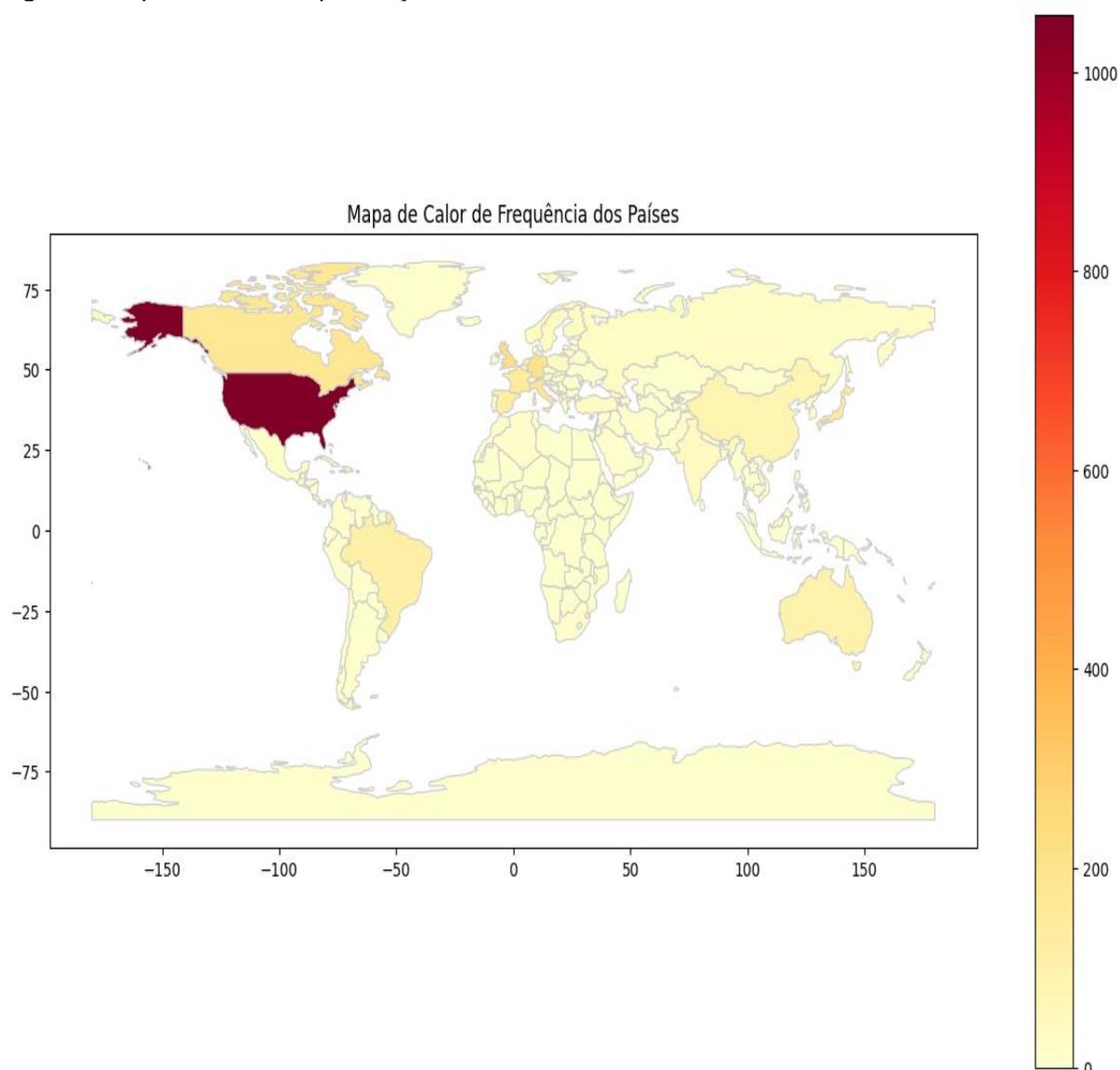
Quadro 2: Países com maior número de publicações em câncer de mama hereditário

Países	Número de publicações
Estados Unidos	1058
Reino Unido	218
Alemanha	202
Canadá	169
Itália	168
França	141
Japão	139
Espanha	127
Brasil	113
Países Baixos	104
Austrália	99
China	78
Coreia	51
Polônia	40
Índia	36
Israel	36
Suécia	35
Áustria	34

Noruega	32
Bélgica	31

Fonte: A autora (2024)

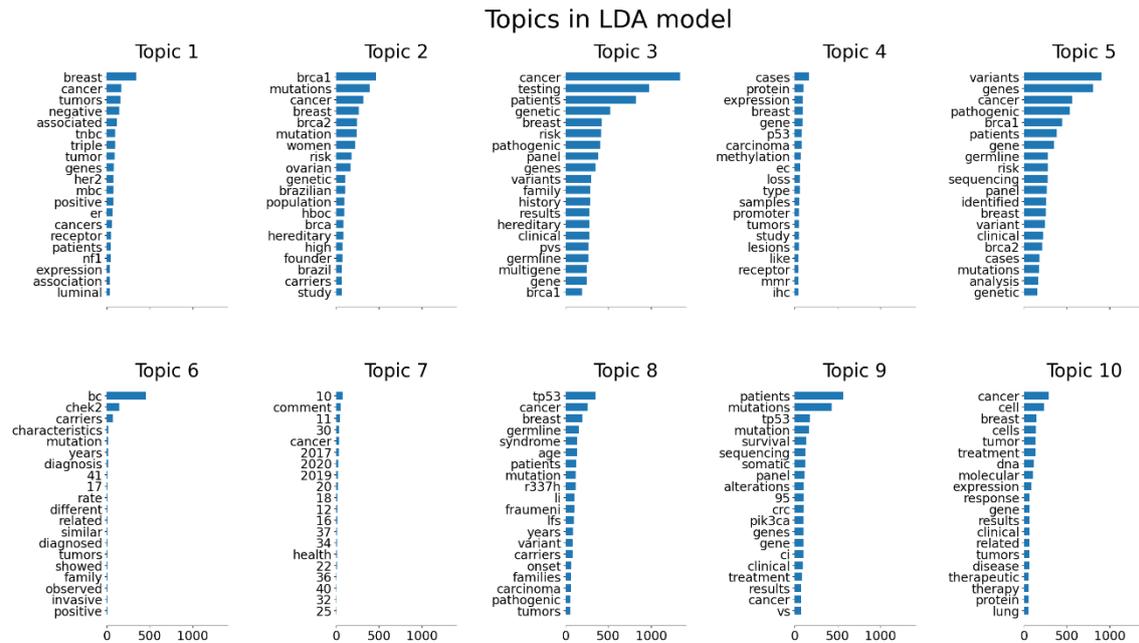
Figura 4: Mapa de calor das publicações em câncer hereditário



Fonte: a autora (2024)

Ao direcionar a análise para o contexto brasileiro, através dos termos específicos de busca, a Figura 5 demonstrou o agrupamento dos termos mais frequentemente encontrados em tópicos.

Figura 5: Tópicos sobre câncer de mama hereditário agrupados pelo modelo LDA



Observou-se que nos tópicos gerados a partir dos termos de busca dos artigos, houve uma concentração significativa de termos relacionados às palavras-chave principais, como “variantes”, “genética”, “mama”, “câncer”, “BRCA1”, “BRCA2”, “TP53” e “p53”. No tópico 8, ressaltam-se os termos “TP53”, “R337H”.

4.2 ANÁLISE DE CONJUNTOS

A Figura 6 traz o conjunto de associações entre genes e termos. Dentre os grupos com maior interseção de termos (“variants”, “mutations”, “hereditary breast”, “multigene panel” e “hereditary cancer”), foram identificados 46 genes exclusivos do grupo: “GC”, “BOC”, “DES”, “APC”, “RET”, “MGP”, “PPM1D”, “HR”, “FGFR3”, “BRCA1”, “PC”, “MLH1”, “AR”, “ATR”, “MAP3K1”, “FANCI”, “FH”, “TP53”, “CDKN2A”, “BLM”, “MSH6”, “MRE11”, “CDH1”, “MET”, “CP”, “TH”, “BMPR1A”, “RAD50”, “PALB2”, “RAD51”, “STK11”, “PMS2”, “MSH2”, “POLE”, “AGA”, “NBN”, “FANCM”, “HBOC”, “BRIP1”, “CS”, “HOXB13”, “MUTYH”, “PTEN”, “EPCAM”, “BRCA2”, “CHEK2”. A intersecção com o termo “Brazil” destaca “TP53”

4.3 VARIANTES EM GENES DE ALTA PENETRÂNCIA PARA CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

4.3.1 *BRCA1*

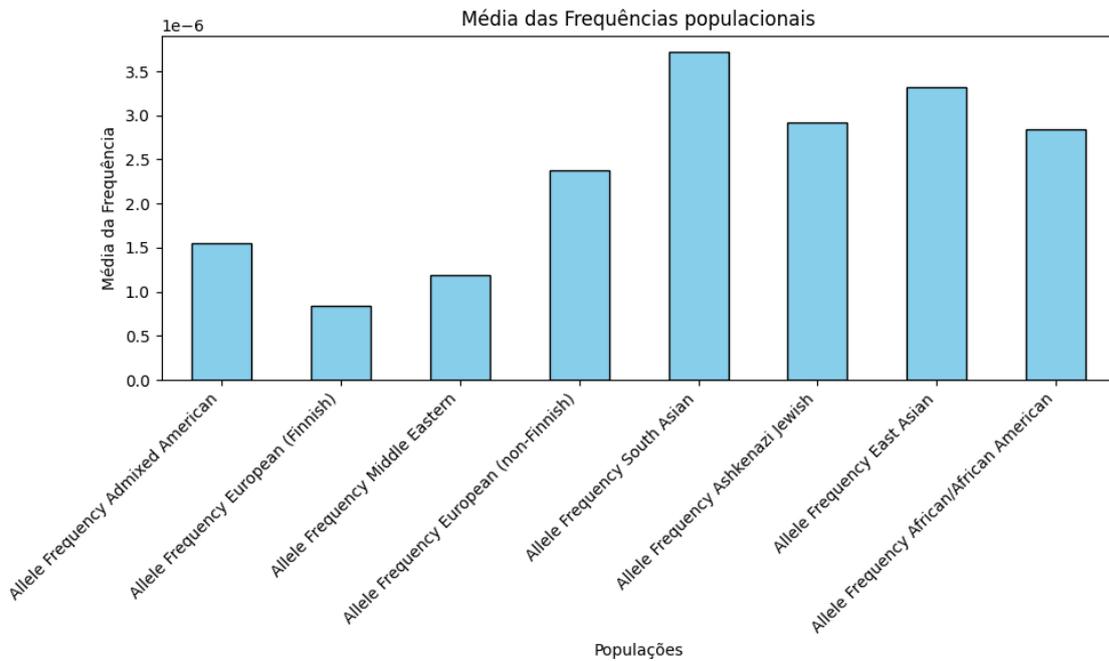
Um total de 2126 SNVs foram registrados no gene *BRCA1*, com uma variedade significativa de classificações. As variantes identificadas como provavelmente benignas e benignas corresponderam a 23,9%, variantes de significado incerto (VUS) representaram 14,67%, variantes patogênicas/provavelmente patogênicas (VP/PP) compuseram 13,3%, enquanto 6,5% não receberam uma classificação fornecida. Além disso, uma frequência elevada de 32% dos SNVs apresentou conflitos na interpretação de patogenicidade (Figura 6).

Quanto às condições relacionadas às VP/PP, os termos mais frequentemente mencionados foram "síndrome de câncer de mama e ovário hereditários", "síndrome de predisposição hereditária ao câncer" e "susceptibilidade ao câncer de mama e ovário familiar".

As variantes patogênicas c.5153-2del e c.4485-1G>T foram as mais associadas a esses termos, estando relacionadas ao maior número de condições descritas.

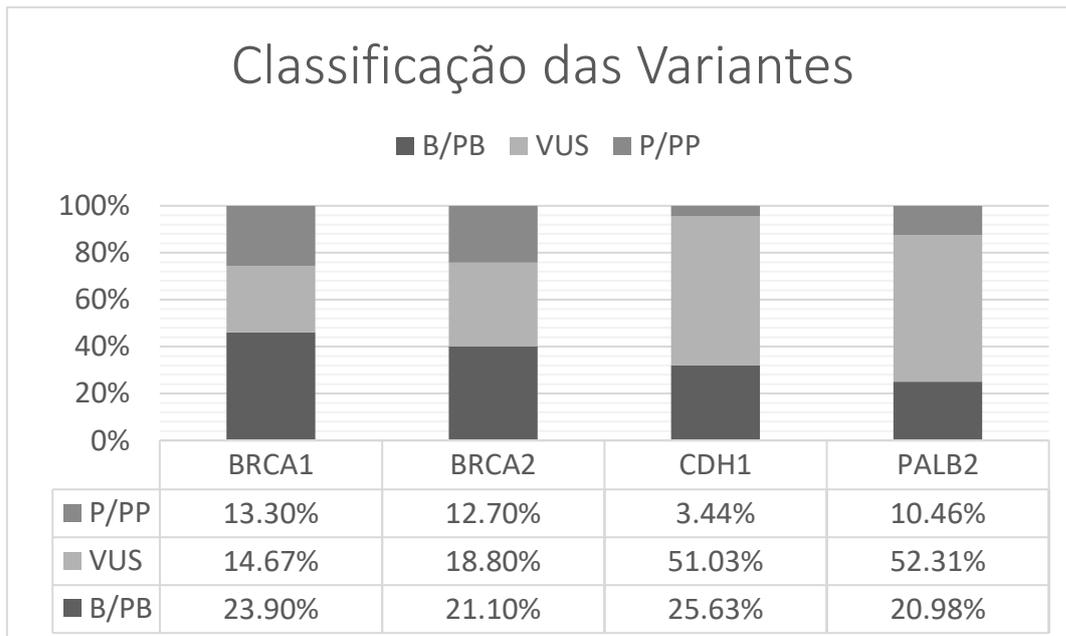
Em relação às frequências alélicas, a primeira variante é mais reportada em populações europeias não-finlandesas, enquanto a segunda é mais descrita em populações sul-asiáticas (Gráfico 1).

Gráfico1: Média das frequências populacionais das variantes em BRCA1: c.4485-1G>T



Fonte: a autora (2024)

Gráfico 2: Distribuição das variantes conforme significado clínico em BRCA1, BRCA2, CDH1 e PALB2



autora (2024)

Fonte: a

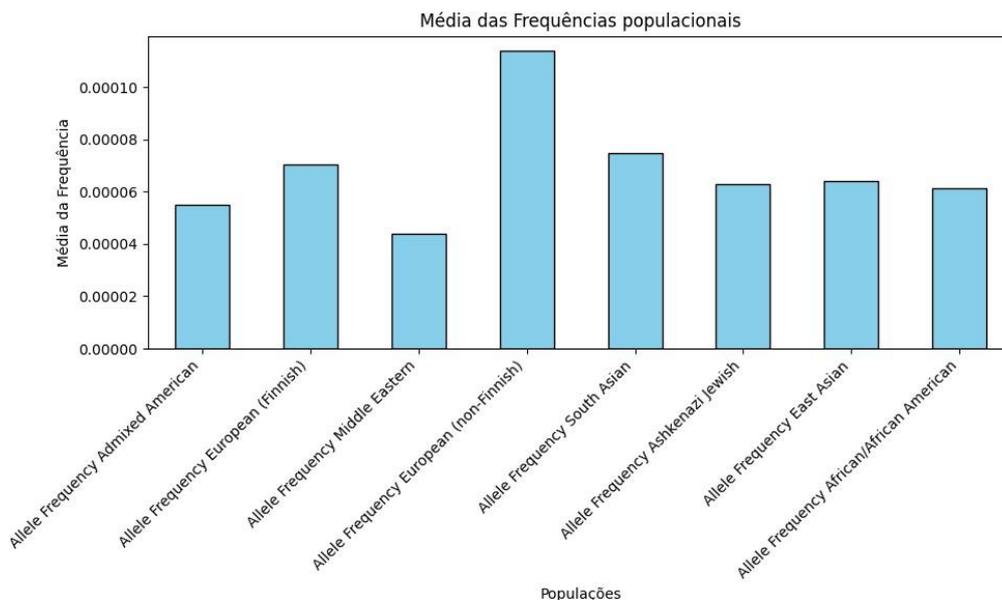
4.3.2 BRCA2

No gene *BRCA2*, um total de 3583 SNVs foram reportados, destacando-se a heterogeneidade das classificações. Cerca de 36,8% dessas variantes apresentaram conflitos de interpretação (Tabela 1). Por outro lado, 21,1% foram classificadas como benignas ou provavelmente benignas, enquanto 18,8% permaneceram como variantes de significado incerto (VUS) e 12,7% foram identificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas (VP/PP) (Gráfico 2).

No contexto clínico, as variantes patogênicas e provavelmente patogênicas estão associadas a importantes síndromes e condições de saúde. Entre os termos mais frequentemente mencionados estão "síndrome de predisposição hereditária ao câncer", "síndrome de câncer de mama e ovário hereditários" e "susceptibilidade ao câncer de mama e ovário familiar". Destaca-se que a variante patogênica c.1909+1G>A foi particularmente associada a essas condições.

Quanto às frequências alélicas a variante patogênica c.1909+1G>A, por exemplo, é mais frequentemente relatada em populações europeias não-finlandesas (Gráfico 3).

Gráfico 3: Média das frequências populacionais das variantes em BRCA2



Fonte: a autora (2024)

Tabela 1: Porcentagem de conflitos de interpretação de patogenicidade por gene

Gene	Conflito de interpretação
BRCA1	32%
BRCA2	36,8%
CDH1	6,98%
PALB2	6,27%
PTEN	5,43%
STK11	8,4%
TP53	20,73%

Fonte: a autora (2024)

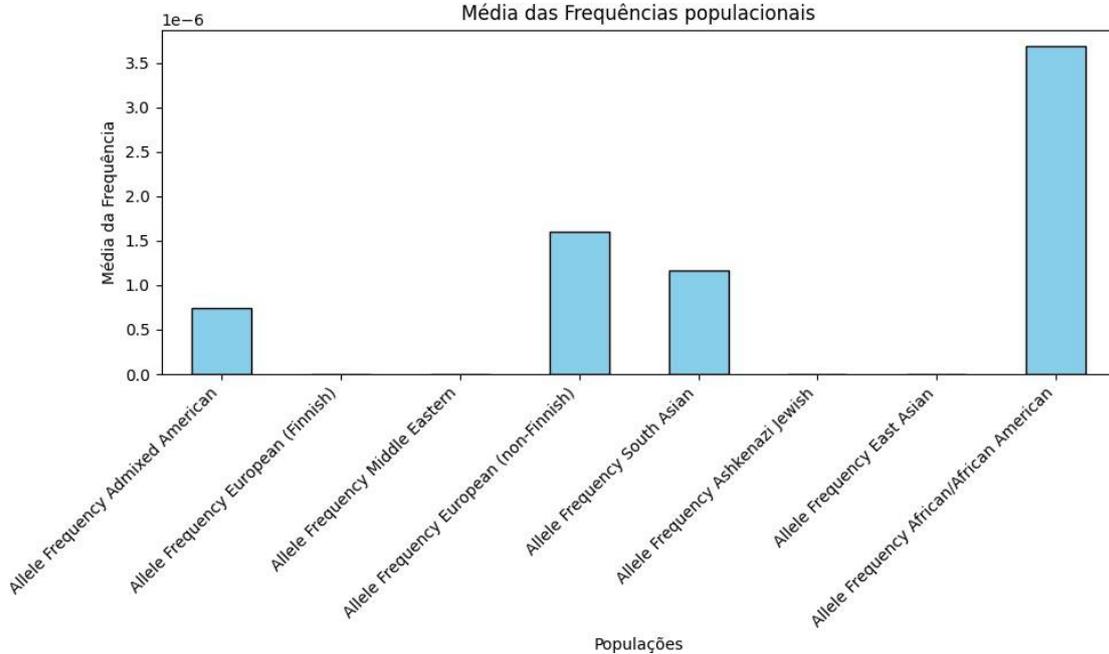
4.3.3 CDH1

Dos 874 SNVs analisados, a maioria (51,03%) foram classificados como VUS (Gráfico 1). Do restante, 25,63% foram benignas ou provavelmente benignas, 6,98% apresentaram interpretação conflitante de patogenicidade e apenas 3,44% foram identificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas (VP/PP).

As condições clínicas mais frequentemente associadas às variantes patogênicas incluem "síndrome de câncer gástrico difuso e carcinoma lobular da mama relacionada ao CDH1", "câncer gástrico difuso hereditário" e "síndrome de predisposição ao câncer hereditário".

Destaca-se que a variante patogênica/provavelmente patogênica c.1901C>T foi a mais frequentemente associada a essas condições. Além disso, suas frequências alélicas foram observadas em maior proporção na população africana/afro-americana e europeia não-finlandesa (Gráfico 4).

Gráfico 4: Média das frequências populacionais da variante em CDH1



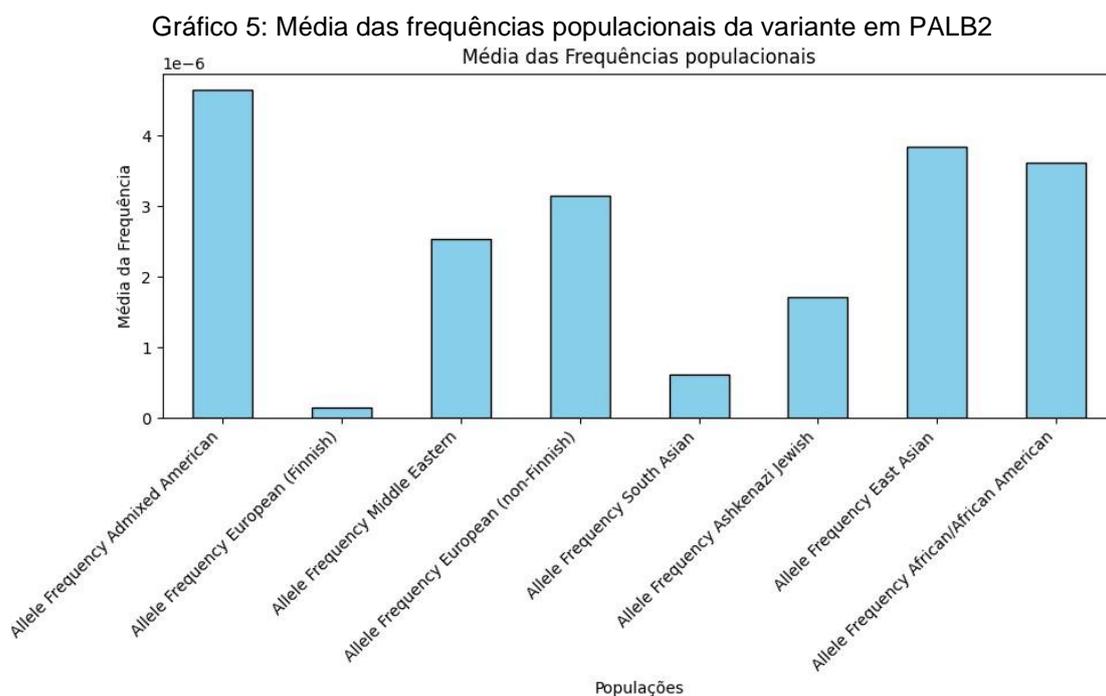
Fonte: a autora (2024)

4.3.4 PALB2

Foram identificadas 1196 SV em PALB2, das quais 52,34% foram classificadas como variantes de significado incerto (VUS), 20,98% como benignas ou provavelmente benignas, 10,46% como patogênicas ou provavelmente patogênicas (Gráfico 1), e 6,27% com interpretação conflitante de patogenicidade.

As condições clínicas mais frequentemente associadas às variantes patogênicas incluem "síndrome de câncer de mama familiar" e "síndrome de predisposição ao câncer hereditário".

A variante patogênica mais comumente associada a essas condições foi a c.757_758del. Observou-se que suas frequências alélicas (Gráfico 5) foram mais predominantes em populações americanas miscigenadas, asiáticas orientais e africanas/afro-americanas.



Fonte: a autora (2024)

4.3.5 PTEN

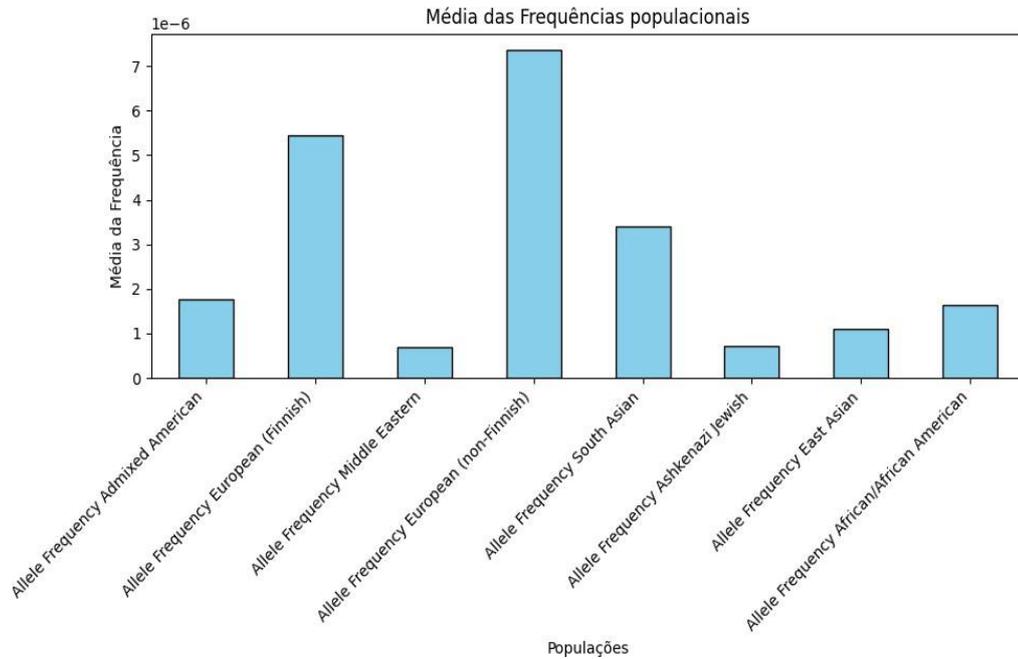
Foram identificados 350 SNVs no gene PTEN, dos quais 36,57% foram classificados como variantes de significado incerto (VUS), 32% como provavelmente benignas, 11,14% como patogênicas ou provavelmente patogênicas, e 5,43% apresentaram conflitos de interpretação de patogenicidade (Gráfico 7 e Tabela 1).

Os termos clínicos mais frequentemente associados às variantes patogênicas e provavelmente patogênicas incluem "síndrome de tumores PTEN hamartoma" e "síndrome de predisposição ao câncer hereditário".

As variantes patogênicas que demonstraram maior associação com condições clínicas foram c.209+1G>A e c.634+5G>A.

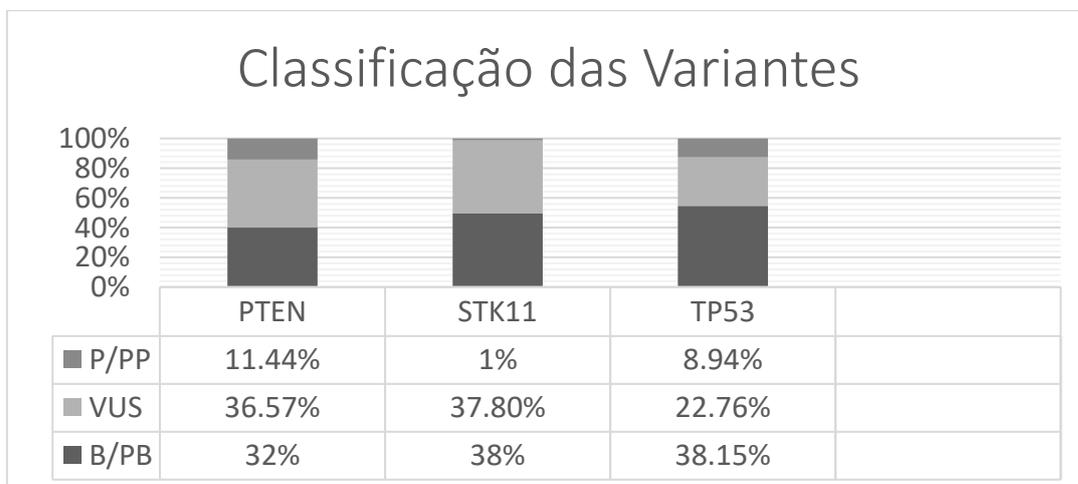
Em termos de frequências alélicas, observou-se que a primeira variante é mais prevalente em populações europeias finlandesas, enquanto a segunda é mais comum em populações americanas miscigenadas (Gráfico 6).

Gráfico 6: Média das frequências populacionais da variante em PTEN



Fonte: a autora (2024)

Gráfico 7: Distribuição das variantes conforme significado clínico em PTEN, STK11 e TP53



Fonte: a autora (2024)

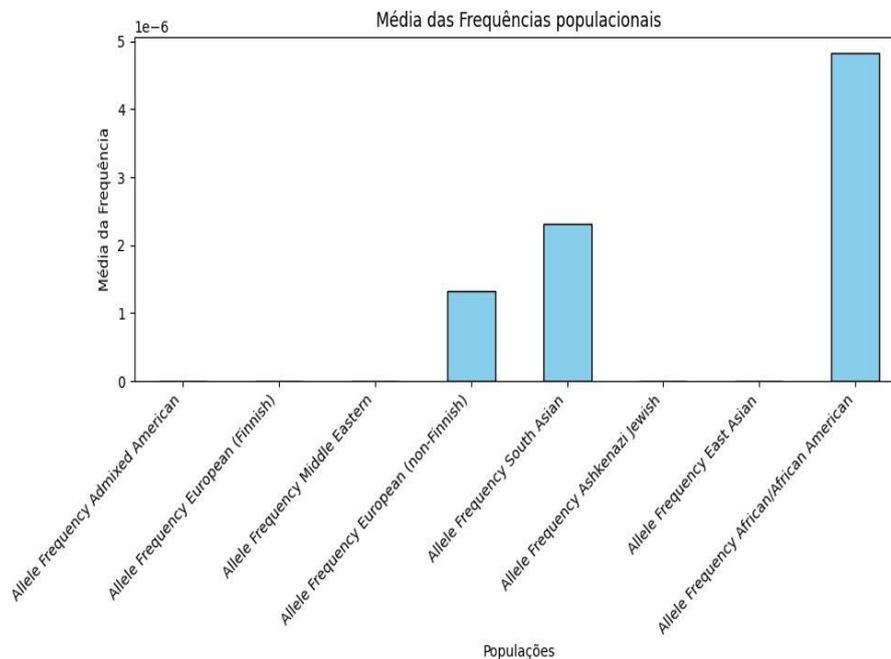
4.3.6 STK11

Em relação ao gene STK11, foram identificadas 500 variantes, com a seguinte distribuição: aproximadamente 38% foram classificadas como provavelmente benignas, 37,8% como variantes de significado incerto (VUS), 8,4% apresentaram conflitos na interpretação de patogenicidade e apenas 1% foram classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas (Gráfico 7).

As condições clínicas mais associadas às variantes patogênicas foram a "síndrome de Peutz-Jeghers" e a "síndrome de predisposição ao câncer hereditário". Destaca-se que as variantes patogênicas c.290+1G>A, c.464+1G>T e c.719C>A foram as mais frequentemente associadas a essas condições.

Além disso, observou-se que as maiores frequências alélicas dessas variantes foram encontradas nas populações afro-americanas, europeias e sul-asiáticas, respectivamente (Gráfico 8).

Gráfico 8: Média das frequências populacionais da variante em STK11



Fonte: a autora (2024)

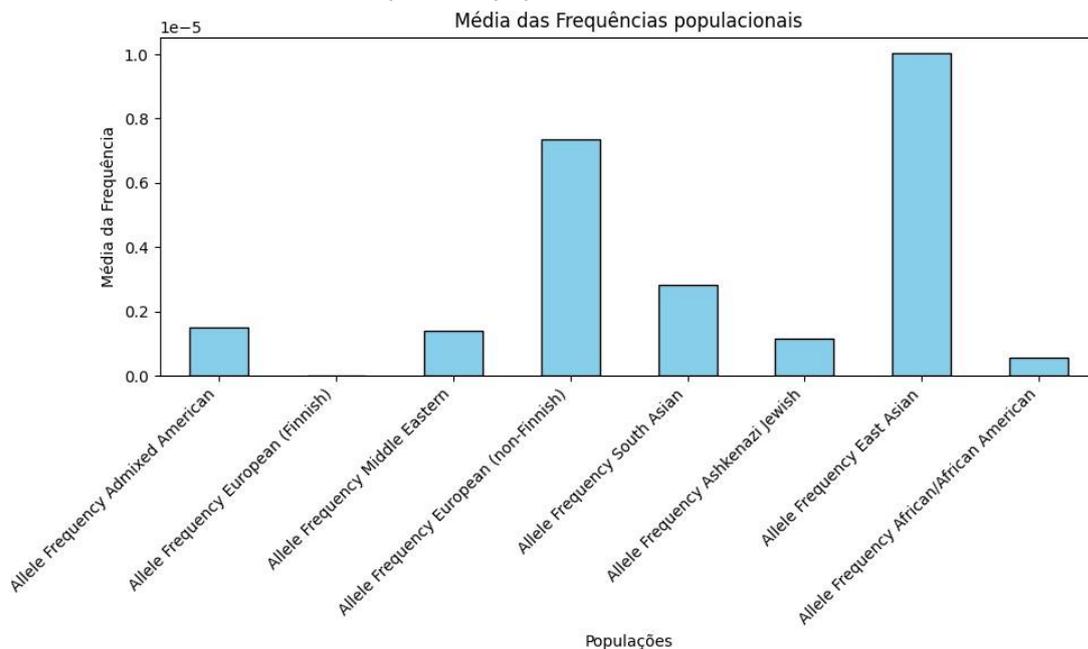
4.3.7 TP53

Foram depositadas 492 SNVs do gene TP53, com as seguintes distribuições: aproximadamente 34,15% foram classificadas como provavelmente benignas, 22,76% como variantes de significado incerto (VUS), 20,73% apresentaram conflitos na interpretação de patogenicidade, 8,94% foram classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas, e 28,66% não tiveram sua classificação fornecida. Além disso, 4,07% foram classificadas como benignas ou provavelmente benignas.

Quanto às condições relacionadas a variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, os termos mais frequentemente mencionados foram "síndrome de Li Fraumeni", "síndrome de predisposição hereditária ao câncer" e "câncer de mama e ovário"

A variante patogênica c.799C>T foi a mais associada aos termos, sendo relacionada ao maior número de condições descritas. Em relação às frequências alélicas, essa variante foi mais reportada nas populações sul-asiáticas e europeias (Gráfico 9).

Gráfico 9: Média das frequências populacionais da variante em TP53



Fonte: a autora (2024)

5 DISCUSSÃO

A concentração da produção científica em câncer de mama hereditário nos Estados Unidos e na Europa traz reflexões importantes sobre equidade no acesso à pesquisa e disseminação de conhecimento. No ranking dos países com maiores número de publicações, o presente trabalho observou a grande diferença entre os países, deixando evidente a pouca participação de países da América Latina e África, a despeito da importância da diversidade étnica e populacional destas regiões.

Populações sub-representadas podem gerar um olhar enviesado no entendimento da variabilidade genética relacionada aos tumores hereditários. O *The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2* (CIMBA) conduziu um estudo com 29700 famílias que descreveu o espectro mutacional de BRCA1 e BRCA2 no mundo e observou que houve uma significativa variação de frequência e tipo de mutações de acordo com regiões geográfica e etnias. O estudo corroborou a dificuldade em obter dados de população não-caucasiana como um fator limitante para a delimitação de um perfil mais abrangente das mutações. Vale ressaltar que apesar de o Brasil ter feito parte desse consórcio, o único centro participante foi o Hospital de Câncer de Barretos, localizado na região Sudeste.

Essas limitações reforçam a necessidade da colaboração internacional para uma abordagem mais inclusiva nas pesquisas, visando uma maior representatividade para a compreensão global dos efeitos das mutações nas diversas populações de câncer hereditário (REBBECK *et al.* 2018). Em âmbito nacional, a significativa contribuição de todas as regiões geográficas é essencial. A descentralização do acesso e do conhecimento em Oncogenética para além dos grandes centros é fundamental para estabelecer no Brasil uma rede ampla e consolidada de ensino e pesquisa em câncer hereditário.

Além disso, é fundamental termos um entendimento aprofundado sobre a prevalência das mutações nos diversos genes associados ao câncer de mama

hereditário no país para que políticas públicas de atenção ao tema sejam implementadas com maior equidade.

A análise dos resultados deste estudo foi incrementada com o uso do modelo probabilístico LDA, o qual segue uma abordagem generativa, considerando um processo estocástico subjacente para gerar os documentos. No contexto de saúde e do câncer hereditário, o LDA pode oferecer insights valiosos. Ao analisar uma grande quantidade de literatura científica e dados genômicos, o LDA pode identificar tendências emergentes e padrões relacionados às variantes genéticas associadas ao câncer hereditário. Isso pode contribuir para ajudar aos pesquisadores a entender melhor a genética do câncer hereditário, identificar novos pontos de interesse para alvos terapêuticos e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Neste trabalho, quando se utilizou o algoritmo LDA, além dos termos habitualmente relacionados à busca em câncer de mama hereditário, é importante salientar a frequente menção do gene TP53 e da mutação fundadora R337H no contexto brasileiro, o que pode apontar para a importância de mutações fundadoras em determinadas regiões geográficas. Mutações fundadoras são variantes genéticas que surgem em uma população e se tornam mais frequentes devido a um ancestral comum compartilhado (BORGES AND AYRES 2015).

A detecção dessas mutações fundadoras, pode ser crucial para o diagnóstico precoce, aconselhamento genético e desenvolvimento de medidas de prevenção para populações específicas em risco. Portanto, o LDA e análises genômicas podem ser ferramentas poderosas no combate ao câncer hereditário.

O diagrama de Venn (Figura 6), o qual agrupou as correlações entre genes e termos, identificou um conjunto de genes fortemente associados com câncer de mama hereditário, como BRCA1, BRCA2, TP53, dentre outros. Apesar de genes associados à Síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) também terem sido identificados nos termos analisados, evidências atuais não confirmam um aumento significativo do risco de câncer de mama em portadores desta síndrome (Hu *et al.* 2021). O destaque para TP53 na intersecção com Brasil chama à atenção da importância da Síndrome

de Li Fraumeni no país, devido à mutação fundadora R337H (BORGES AND AYRES 2015)

Outro gene mencionado nos termos é o MUTYH, causador de polipose colônica e aumento de risco para câncer colorretal em portadores de VP bialélicas. Embora seja frequentemente identificado em painéis multigenes, o papel das variantes em MUTYH em heterozigose em aumento de risco de câncer ainda é controverso, assim como ainda não há evidências fortes que este favoreça o incremento de risco para o câncer de mama. Assim, pacientes portadoras de variantes monoalélicas em MUTHY não devem ser aconselhadas a aumento de rastreio ou medidas redutoras de risco em câncer de mama baseado somente na presença da variante (BREAST CANCER ASSOCIATION *et al.* 2021).

A distribuição das variantes de acordo com os critérios de patogenicidade identificou um número significativo de conflitos de interpretação, principalmente nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53. Diferentemente do nosso estudo, Yang et al analisaram as fontes de discordância em variantes germinativas depositadas no Clinvar e verificaram que para as variantes patogênicas em câncer, a exemplo de BRCA1/2, as taxas de concordância entre os laboratórios são altas. As maiores diferenças ocorrem entre a classificação de VUS e benignas. Entretanto, destaca-se a importância na atenção às variantes de baixa penetrância, pois estas podem contribuir para discrepâncias, já que muitas carecem de critérios uniformes de classificação, devendo ser interpretadas com cautela. O tipo de variante também se relaciona com a dificuldade de interpretação, sendo as variantes que truncam proteína mais facilmente associadas à patogenicidade. Outro aspecto reforçado pelo estudo é a maior concordância quando as variantes são classificadas de acordo com os critérios mais recentes, o que corrobora a necessidade de atualização constante das bases de dados à medida que o conhecimento científico avança (YANG *et al.* 2017).

Um outro desafio na prática de Oncogenética é a interpretação e manejo dos achados de VUS. Em nosso estudo, mais da metade das variantes filtradas em CDH1 e em PALB2 foram classificadas como incertas. O guideline mais recente de manejo de câncer gástrico difuso hereditário sugere que indivíduos portadores de VUS em

CDH1, na presença de história familiar, poderiam ser rastreados com endoscopias pelo menos a cada dois anos e o rastreio de câncer de mama individualizado. Porém, reforçam a fraca evidência dessa orientação (BLAIR *et al.* 2020).

É importante ressaltar que a presença de VUS deve ser interpretada com muita cautela e, habitualmente, estas não ditam condutas clínicas, pois mudanças de classificação podem ocorrer. Um estudo conduzido pela Mayo Clinic Rochester identificou 97 pacientes testadas positivas para VUS em BRCA1/2 e avaliou as decisões clínicas tomadas. Foi verificado um aumento de mastectomias profiláticas bilaterais nas portadoras de VUS assintomáticas, porém com história familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau. Entretanto, um aspecto importante do estudo foi demonstrar que ao longo do tempo, das VUS que foram reclassificadas, 95% mudaram para benigna, o que ressalta a importância de interpretação e aconselhamento genético adequados nessas situações (WELSH *et al.* 2017).

Ao nos aprofundarmos nas variantes patogênicas em genes específicos examinados neste estudo, adentramos em um cenário intrincado e multifacetado do câncer de mama hereditário. A análise meticulosa das variantes discutidas a seguir lança luz sobre a diversidade genômica subjacente ao câncer de mama hereditário.

A variante intrônica patogênica em BRCA1: c.5153-2del resulta da deleção de um nucleotídeo na posição c.5153-2 e afeta o sítio canônico receptor de splicing antes de codificar o éxon 17. Também é conhecida como IVS18-2delA. Foi observada em diversas famílias afetadas por câncer de mama e/ou ovário. Em câncer de mama, essa variante foi encontrada em pacientes com tumor triplo negativo e tumores bilaterais. Foi descrita em diversas etnias, entretanto, com maior predominância em populações europeias (KIECHLE *et al.* 2000; KANG *et al.* 2015; REBBECK *et al.* 2018).

Estudos indicaram que essa mutação resulta em "exon skipping", levando a um códon de terminação prematuro (PERN *et al.* 2012; WAPPENSCHMIDT *et al.* 2012). O gnomAD classifica essa variante como rara. De acordo com os dados clínicos apresentados na literatura, é esperado que alterações que interrompam o local de splicing canônico causem splicing aberrante, resultando em uma proteína anormal ou

em um transcrito sujeito ao decaimento do mRNA mediado por mutações nonsense. Portanto, corroboram que essa alteração é esperada como causadora de doença.

Os riscos de câncer de mama e ovário em portadores de mutações em BRCA1/2 variam de acordo com tipo de variante e localização no gene. Estudos apontam que existem regiões específicas no gene que são mais propensas a mutações, conhecidas como “áreas de cluster”. Em BRCA1, ocorrem mais frequentemente nos éxons 5 a 11 e em BRCA2, nos éxons 10 e 11.

Um estudo observacional avaliou os riscos de câncer de ovário mutação-específicos encontrou em BRCA1 3 regiões de cluster para câncer de mama localizados na posição c.179 a c.505, c.4328 a c.4945 e c. 5261 a c.5563. Mutações no domínio RING foram associadas a um maior risco de câncer de mama e a um risco menor, embora não significativo, de câncer de ovário em comparação com outras mutações. Variantes nas regiões BRCT foram associadas a um maior risco de câncer de mama. Quando as análises foram limitadas a mutações que causam degradação do mRNA, o risco de câncer de mama tornou-se significativamente associado a mutações no domínio coiled coil (REBBECK *et al.* 2015).

O tipo de mutação também exerce influência nos riscos. De acordo com Rebbeck et al, foram elencados 9 grupos que demonstraram um aumento de risco para câncer de mama, sendo eles: mutações associadas à degradação do mRNA (grupo 1), mutações de códons de terminação prematura, exceto as mutações nonsense no éxon 11 (grupo 2), mutações de mudança de fase e nonsense no 53 do c.297, previstas para causar degradação do mRNA e reiniciação (grupo 3), mutações não prematuras de códons de terminação (grupo 4), todas as mutações fundadoras (grupo 5) e a mutação fundadora c.5266dupC (grupo 5b), mutações missense (grupo 6) e mutações missense no domínio RING (grupo 6a), mutações missense e deleções in-frame (grupo 7), todas as deleções in-frame (grupo 8) e mutações de códons de terminação prematura que não resultam em degradação do mRNA (grupo 9). Notavelmente, a maioria do último grupo é representada por c.5266dupC (83%), uma mutação fundadora Ashkenazi (REBBECK *et al.* 2015).

Em relação às condições clínicas associadas no Clinvar, os termos mais frequentes foram relacionados a câncer de mama e ovário, os quais são as patologias preponderantes da síndrome associada a BRCA1/2, porém também há descrição de susceptibilidade a câncer de pâncreas e anemia de Fanconi, o que está em consonância com o espectro de neoplasias encontradas na síndrome.

Variantes bialélicas em BRCA1/2 estão associadas Anemia de Fanconi, patologia que predispõe a falha prematura de medula óssea e risco aumentado de neoplasia, incluindo leucemias e tumores sólidos na faixa pediátrica. O câncer de pâncreas hereditário também é frequentemente associado a mutações em BRCA 1 e 2 e, assim como nas neoplasias de mama e ovário, estudos clínicos confirmam a sensibilidade aos inibidores de PARP e platinas (GOLAN *et al.* 2019).

Além dos tumores clássicos da síndrome, evidências de um espectro mais amplo vem emergindo. Momozawa *et al* identificaram um aumento significativo de risco de câncer do trato biliar e de esôfago para pacientes portadores de variantes germinativas patogênicas em BRCA1 (MOMOZAWA *et al.* 2022). Tais achados podem trazer futuramente novos protocolos de rastreio e terapias-alvo.

A segunda variante em BRCA1, c.4485-1G>A, causa uma substituição de nucleotídeo guanina (G) por adenina (A) na posição -1 do local do acceptor de splice do intron 13. Um estudo funcional de RNA demonstrou que essa mutação produz dois transcritos que causam truncamento prematuro da proteína no códon (CASADEI *et al.* 2019). O mecanismo esperado resulta na perda da função do BRCA1, o que é reconhecido como causador de doença e classifica esta variante como patogênica.

No nosso estudo, essa variante foi descrita com maior frequência em populações sul-asiáticas. Há dados de vários indivíduos afetados com câncer hereditário de mama e/ou ovário, sendo uma mutação recorrente no Paquistão (LIEDE *et al.* 2002; RASHID *et al.* 2016). Um dado interessante de um estudo em que avaliou a origem e ancestralidade de variantes asiáticas em BRCA através da análise de genomas antigos humanos revelou que a variante c.4485-1G>A foi a mais antiga identificada em um indivíduo de 36.260 anos na Oblast de Voronej, Rússia (QIN *et al.* 2023).

Os resultados da análise das variantes em BRCA1 destacam a importância do seguimento de pesquisas que refinem as funções específicas dos genes e suas vias moleculares. Compreender detalhadamente essas variantes, incluindo os aspectos étnicos e geográficos de suas distribuições é crucial para estratégias eficazes de estimativas de risco, rastreamento, além de fornecer insights valiosos para estudos futuros e protocolos personalizados de cuidados.

A variante intrônica patogênica/provavelmente patogênica em BRCA2: c.1909+1G>A causa uma substituição de nucleotídeo G por A no íntron 10, posição +1. Essa alteração pode ter um impacto significativo no splicing do RNA. Dados de estudo funcional relatam a exclusão dos éxons 9-10 em 63,2% dos transcritos, levando a um sinal de parada com consequente perda de função de BRCA2. c.1909+1G>A é descrita em indivíduos afetados por câncer de mama ou ovário e o gnomAD não tem registros dessa variante. (FREY *et al.* 2015; LORUSSO *et al.* 2016) De acordo com as evidências atuais, esta variante é classificada como patogênica.

Em 2014, no estudo de validação do BRCAplus, um painel baseado em NGS para identificar mutações em seis genes de alto risco: BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, CDH1 e STK11, identificou a variante c.1909+1G>A, em heterozigose, com cobertura de 2,520X e frequência da variante de 48% (CHONG *et al.* 2014).

As condições clínicas associadas reforçam a predominância de fenótipos de câncer de mama e ovário, porém, também exaltam a relação direta de BRCA2 com câncer de pâncreas e próstata, neoplasias mais prevalentes em BRCA2 do que em BRCA1 (CHONG *et al.* 2014; KUCHENBAECKER *et al.* 2017; GOLAN *et al.* 2019).

Encontrada em maior frequência em populações europeias, essa variante é descrita em alguns estudos, incluindo uma análise argentina de mais de 2000 casos de câncer de mama e ovário, sendo c.1909+1G>A descrita em uma paciente com câncer de ovário, peritônio e câncer de mama triplo negativo que além de ser portadora da variante em BRCA2, também era portadora de um grande rearranjo em BRCA1 c.(?-232)_(80+1_81-1)del (SOLANO *et al.* 2021).

A co-ocorrência de variantes patogênicas em genes de alta penetrância é rara, sendo um pouco mais frequentes em populações onde ocorra efeito fundador de

mutações. A magnitude dos efeitos fenotípicos e desfechos clínicos ainda não são estabelecidos (INFANTE *et al.* 2022). A análise através de painéis tem propiciado uma maior oportunidade de identificação de portadores de variantes patogênicas em mais de um gene de risco hereditário ao câncer o que futuramente pode ser crucial para a definição de estratégias personalizadas de prevenção e tratamento desses indivíduos.

A variante patogênica/provavelmente patogênica em CDH1: c.1901C>T traz uma alteração na sequência que substitui a alanina por uma valina, ambos aminoácidos neutros e não polares, no códon 634 da proteína CDH1 (p.Ala634Val), não está registrada em bancos de dados populacionais (gnomAD). Essa mudança missense foi identificada em indivíduos com câncer gástrico difuso (CGD) e apresenta segregação com a doença em indivíduos relacionados (SURIANO *et al.* 2003; OLIVEIRA *et al.* 2004).

Estudos indicam que essa mudança missense afeta o splicing do mRNA, resultando na provável perda da expressão proteica. No entanto, alguns algoritmos desenvolvidos para prever esses efeitos de variantes missense não conseguiram confirmar o impacto dessa mudança na estrutura e função da proteína (VECSEY-SEMJEN *et al.* 2002). Como resultado, alguns laboratórios consideram que as evidências disponíveis ainda não são suficientes para concluir definitivamente que a variante é patogênica. Por esse motivo, optam por classificá-la como provavelmente patogênica.

Essa variante é reconhecida como uma mutação fundadora no Norte de Portugal, especificamente na região do Porto, onde um número significativo de famílias não relacionadas com câncer gástrico difuso foi identificado com a variante c.1901C>T. Também foi observada em indivíduos na Inglaterra e Nova Zelândia. Apesar de ser considerada uma variante de baixa penetrância, os indivíduos afetados exibem um fenótipo bastante agressivo. A baixa penetrância parece ser justificada pela cossegregação com genes modificadores ou protetores da doença (BARBOSA-MATOS *et al.* 2021).

Na coorte de Barbosa-Matos *et al.*, a prevalência de carcinoma lobular invasivo da mama foi de 19,4% e câncer gástrico 18,9%. Das 74 mulheres testadas, 31 eram

portadoras, as quais 6 desenvolveram câncer de mama com idade média de 50 anos. 7 delas desenvolveram câncer gástrico, sendo 1 portadora de ambos diagnósticos. Nos homens e mulheres, chamou muita a atenção a média de diagnóstico de câncer gástrico, 27 e 37 anos, respectivamente. Dos portadores assintomáticos que optaram por gastrectomia profilática, foram encontrados focos de carcinoma em mais de 80% dos espécimes cirúrgicos.

Para as mulheres que optaram por mastectomia redutora de risco, focos de carcinoma lobular foram detectados em 50% dos casos. Os haplótipos que carregam a variante compartilham um ancestral comum, com surgimento da mutação ocorrendo há cerca de 500 anos (BARBOSA-MATOS *et al.* 2021).

Identificar mutações fundadoras em populações de regiões específicas é crucial para a prevenção e tratamento do câncer hereditário, pois propicia estratégias direcionadas de aconselhamento genético e intervenções preventivas. A prevalência variável dessas mutações em diferentes áreas destaca a importância de uma abordagem adaptada às necessidades locais, melhorando a precisão das políticas de prevenção e promoção da saúde.

A variante patogênica em PALB2: c.757_758del é uma mutação do tipo frameshift está localizada no éxon 4 do gene PALB2, resultando na deleção de dois nucleotídeos nas posições 757 a 758, o que acarreta em um deslocamento de fase de tradução com um códon alternativo de parada previsto (p.L253Ifs*3). Mutações com perda de função são mecanismos importantes na patologia do câncer de mama hereditário em PALB2 (RAHMAN *et al.* 2007).

Estudos recentes têm elevado o PALB2 de um gene de moderada para alta penetrância, equiparando seus riscos às mutações em BRCA. Recentemente, a ACMG publicou diretrizes de manejo para pacientes com mutações PALB2, apresentando recomendações semelhantes às de BRCA1/2, inclusive a salpingooforectomia, devido a crescentes evidências de risco de câncer ovariano, embora seja indicada raramente antes dos 50 anos (TISCHKOWITZ *et al.* 2021).

Considerando que a variante em questão tem frequências alélicas mais elevadas nas populações asiática e afro-americana, destaca-se que mulheres nessas

populações com mutações em PALB2 enfrentam um maior risco de desenvolver câncer de mama triplo negativo (PALMER *et al.* 2020). Outro dado relevante, proveniente de um estudo chinês, revelou que mulheres com mutações em PALB2 apresentaram um prognóstico desfavorável em comparação com aquelas sem mutações (DENG *et al.* 2019).

O reconhecimento do PALB2 como um gene fortemente associado ao câncer de mama e ovário, com mecanismos de patogenicidade semelhantes aos de BRCA, é essencial não apenas para as estratégias de redução de risco, mas também para incluir pacientes portadores dessas mutações em considerações para terapias-alvo, seguindo o modelo de tratamento aplicado aos casos de BRCA (MATEO *et al.* 2020). Um estudo polonês com 2 mutações fundadoras verificou uma pior sobrevida para as portadoras de mutação e câncer de mama (48%) versus 75% na população não mutada (CYBULSKI *et al.* 2015). O conhecimento sobre essas variantes através de estudos prospectivos pode auxiliar a delinear uma melhor compreensão sobre resposta a tratamentos e sobrevida.

A variante patogênica em PTEN: c.209+1G>A também é conhecida como IVS3+1G>A, em que a mudança na sequência afeta um sítio doador de splice no intron 3. Através de análise de RNA, há dados que indicam que a essa alteração provavelmente resulta em um produto proteico encurtado e foi observada em indivíduos com critérios clínicos relacionadas ao PTEN. Essa variante não foi encontrada em bancos de dados populacionais (gnomAD sem frequência) (NELEN *et al.* 1999)] (MARSH *et al.* 1999).

Um estudo destacou que diferentes defeitos de splicing resultam em efeitos distintos nas atividades de fosfatase lipídica e de proteína do PTEN. Em casos específicos, como na variante mencionada, a exclusão do éxon 3 levou a uma redução de 20% na atividade de fosfatase de proteína. Notavelmente, o transcrito e a proteína com o éxon 3 deletado demonstraram estabilidade e uma localização nuclear mais eficiente do que o PTEN selvagem.

Além disso, a exclusão do éxon 3 resultou em uma proteína com atividade de fosfatase de proteína consideravelmente reduzida, evidenciada pela ativação de

MAPK. Entretanto, o transcrito e a proteína permaneceram estáveis. Sendo estável, essa proteína mutada poderia agir de maneira dominante negativa. Embora o quadro de leitura e o motivo central de fosfatase tenham sido preservados, é possível que a proteína ligeiramente encurtada não consiga desempenhar completamente sua função de fosfatase de proteína (AGRAWAL *et al.* 2005).

A descoberta desses mecanismos moleculares pode levar a uma melhor compreensão sobre a patogênese da Síndrome de Cowden e Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e suas manifestações clínicas.

A segunda variante, c.634+5G>A ou IVS6+5G>A, não está registrada em bancos de dados populacionais e não altera diretamente a sequência de aminoácidos codificada da proteína PTEN. No entanto, ela afeta um nucleotídeo dentro do sítio de splicing do íntron, resultando na omissão do éxon 6. Esse mecanismo é conhecido como uma causa comum de splicing aberrante, e tais alterações já foram identificadas em indivíduos que apresentam fenótipos associados a mutações em PTEN.

Após a identificação dos amplos espectros fenotípicos e genotípicos em portadores da Síndrome do Tumor PTEN-Hamartoma (PHTS), faz-se necessário investigar as possíveis correlações entre genótipo e fenótipo. Todos os portadores de mutações germinativas do PTEN são considerados de alto risco para câncer, mas a predição do risco individual ainda é desafiadora. Alguns indivíduos com PHTS não desenvolvem câncer, mas apresentam distúrbios neurodesenvolvimentais (MARSH *et al.* 1999).

Algumas associações já foram descritas entre tipos específicos de mutações do PTEN e cânceres, por exemplo, mutações de mudança de quadro (frameshift) estão associadas ao câncer de tireoide, mutações nonsense ao câncer colorretal, mutações em regiões promotoras ao câncer de mama, e mutações missense ao Transtorno do Espectro Autista, porém mais estudos são necessários para confirmação. A maioria das mutações são identificadas nos éxons 5,7 e 8, sendo o 5 um *hotspot* mutacional (HENDRICKS *et al.* 2022).

A compreensão dessas complexas interações genótipo-fenótipo, incluindo o tipo específico de mutação, é essencial para personalizar o manejo médico e a

vigilância de pacientes com PHTS. Apesar de rara, é uma síndrome de alta penetrância. Há descrição de câncer de mama em paciente diagnosticada aos 14 anos de idade, o que corrobora a necessidade de atenção ao rastreio e manejo dessa síndrome. Estudos longitudinais estão sendo conduzidos para aprimorar a previsão das manifestações da doença, com foco particular no risco de câncer em pacientes com mutações específicas do PTEN (RUSTAD *et al.* 2006).

Em STK11 foram filtradas 3 variantes mais correlacionadas com as condições clínicas reportadas: c.290+1G>A, c.464+1G>T e c.719C>A.

As duas variantes intrônicas causam alterações em sítios doadores de splice, levando a perda de função da proteína, o que é um mecanismo conhecido de patogenicidade para Peutz-Jeghers. Tais alterações foram verificadas em indivíduos portadores de características da síndrome (BEGGS *et al.* 2010).

A terceira variante, nonsense, cria um sinal prematuro de parada na tradução (p.Ser240*) no gene STK11 sendo esperado um produto proteico ausente ou prejudicado.

Correlações genótipo-fenótipo em Peutz-Jeghers foram realizadas, com variantes missense possivelmente associadas a um aparecimento mais tardio de pólipos e sintomatologia (AMOS *et al.* 2004).

A variante TP53: c.799C>T, missense, não é descrita em grandes populações gerais. Na literatura, c.799C>T foi observada em indivíduos que atendem aos critérios para a síndrome de Li-Fraumeni (LFS), em casos de câncer de mama, carcinoma do plexo coróide, melanoma e síndrome mielodisplásica, entretanto, também foi descrita em indivíduos assintomáticos de famílias com história familiar de Li Fraumeni, o que leva a crer tratar-se de uma variante de penetrância moderada com histórico familiar de LFS. Análises de bioinformática e estudos funcionais demonstraram que essa variante prejudica a estrutura e função da proteína, com prejuízo nos processos de apoptose (WANG *et al.* 2013; ALHARBI *et al.* 2018).

A importância de compreender as variantes e seus efeitos torna-se essencial para o aconselhamento genético e manejo clínico dos pacientes portadores de Síndrome de Li Fraumeni. Recentemente, a variante XAF1-E134* foi associada ao

alelo TP53-R337H, mutação fundadora encontrada predominantemente no sul e sudeste do Brasil, agindo em conjunto para modular o fenótipo dos cânceres associados à síndrome. Pinto et al demonstraram que a cossegregação das mutações XAF1-E134* e TP53-R337H resulta em um fenótipo de câncer mais agressivo do que a presença exclusiva de TP53-R337H. Essa descoberta pode levar a implicações significativas para uma abordagem diferenciada nas estimativas de risco de câncer, rastreio e prevenção de neoplasias (PINTO *et al.* 2020).

Outros modificadores genéticos como o polimorfismo p.Arg72, encurtamento telomérico e as variantes MDM2 c.14+309T>G e miR-605 resultam em antecipação da idade inicial do primeiro câncer. O polimorfismo PIN3 parece ter efeito protetor, com aparecimento de câncer em idades menos precoces (GUHA AND MALKIN 2017).

O manejo da Síndrome de Li Fraumeni apresenta desafios devido à ampla gama de neoplasias associadas e ao protocolo complexo de rastreio de tumores. Compreender os padrões de penetrância e expressividade, bem como os mecanismos biológicos subjacentes, é essencial para personalizar a abordagem a essa síndrome.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho demonstrou a importância de uma atualização do conhecimento relacionado aos genes de alta penetrância envolvidos no câncer de mama hereditário, afinal, esse conhecimento é transitório e modificável, como exemplos o gene PALB2, que emerge atualmente como um gene de alta penetrância, sugerindo um risco e orientações de manejo semelhantes a BRCA1/2.

Outro aspecto destacado nesta revisão é a importância do gene TP53 no contexto do câncer de mama hereditário brasileiro, pois a mutação R337H confere uma prevalência mais expressiva da Síndrome de Li Fraumeni no Brasil em relação ao restante do mundo, o que reforça a necessidade que este gene seja incluso na investigação diagnóstica de pacientes em risco no país.

A concentração da produção científica em câncer de mama hereditário nos países do hemisfério Norte destaca a urgência de garantir a equidade no acesso à pesquisa e na disseminação de conhecimento. Foi evidenciada uma disparidade considerável entre os países, com a América Latina e a África sendo sub-representadas, o que pode resultar em um viés na compreensão da variabilidade genética em tumores hereditários. Essa lacuna ressalta a importância de promover colaborações globais e investimentos em infraestrutura e capacitação em regiões menos favorecidas, garantindo uma abordagem mais abrangente e inclusiva no estudo do câncer de mama hereditário.

Ao abranger a análise de variantes patogênicas em genes relacionados ao câncer hereditário depositadas no banco de dados Clinvar, o estudo forneceu um amplo entendimento sobre a necessidade de uma constante atualização sobre os critérios de classificação das variantes, pois ainda é frequente o conflito de interpretações de patogenicidade.

A descrição detalhada das variantes patogênicas e provavelmente patogênicas identificadas nesse estudo trouxe insights relevantes sobre diversos aspectos, incluindo considerações técnicas, significância clínica, epidemiológica e impacto na prática médica. A seleção dos genes de alta penetrância BRCA1, BRCA2, CDH1,

PALB2, PTEN, STK11 e TP53 revelou associações distintas com diferentes tipos de câncer, mecanismos de patogenicidade e implicações clínicas.

Esses achados sublinham a importância contínua da pesquisa, vigilância e colaboração internacional para melhorar o manejo e os resultados dos pacientes com câncer hereditário.

REFERÊNCIAS

- Agrawal, S., R. Pilarski and C. Eng, 2005 Different splicing defects lead to differential effects downstream of the lipid and protein phosphatase activities of PTEN. *Hum Mol Genet* 14: 2459-2468.
- AlHarbi, M., N. Mubarak, L. AlMubarak, R. Aljelaify, M. AlSaeed *et al.*, 2018 Rare TP53 variant associated with Li-Fraumeni syndrome exhibits variable penetrance in a Saudi family. *NPJ Genom Med* 3: 35.
- Amos, C. I., M. B. Keitheri-Cheteri, M. Sabripour, C. Wei, T. J. McGarrity *et al.*, 2004 Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 41: 327-333.
- Anglian Breast Cancer Study, G., 2000 Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Anglian Breast Cancer Study Group. *Br J Cancer* 83: 1301-1308.
- Antoniou, A. C., S. Casadei, T. Heikkinen, D. Barrowdale, K. Pylkas *et al.*, 2014 Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 371: 497-506.
- Ashton-Prolla, P., and H. N. Seunez, 2016 The Brazilian Hereditary Cancer Network: historical aspects and challenges for clinical cancer genetics in the public health care system in Brazil. *Genet Mol Biol* 39: 163-165.
- Barbosa-Matos, R., R. Leal Silva, L. Garrido, A. C. Aguiar, J. Garcia-Pelaez *et al.*, 2021 The CDH1 c.1901C>T Variant: A Founder Variant in the Portuguese Population with Severe Impact in mRNA Splicing. *Cancers (Basel)* 13.
- Bedrosian, I., M. R. Somerfield, M. I. Achatz, J. C. Boughey, G. Curigliano *et al.*, 2024 Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*: JCO2302225.
- Beggs, A. D., A. R. Latchford, H. F. Vasen, G. Moslein, A. Alonso *et al.*, 2010 Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59: 975-986.
- Beitsch, P. D., P. W. Whitworth, K. Hughes, R. Patel, B. Rosen *et al.*, 2019 Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol* 37: 453-460.
- Blair, V. R., M. McLeod, F. Carneiro, D. G. Coit, J. L. D'Addario *et al.*, 2020 Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 21: e386-e397.
- Boddicker, N. J., C. Hu, J. N. Weitzel, P. Kraft, K. L. Nathanson *et al.*, 2021 Risk of Late-Onset Breast Cancer in Genetically Predisposed Women. *J Clin Oncol* 39: 3430-3440.
- Borges, L. M., and F. M. Ayres, 2015 R337H mutation of the TP53 gene as a clinical marker in cancer patients: a systematic review of literature. *Genet Mol Res* 14: 17034-17043.
- Breast Cancer Association, C., L. Dorling, S. Carvalho, J. Allen, A. Gonzalez-Neira *et al.*, 2021 Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 384: 428-439.
- Casadei, S., S. Gulsuner, B. H. Shirts, J. B. Mandell, H. M. Kortbawi *et al.*, 2019 Characterization of splice-altering mutations in inherited predisposition to cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116: 26798-26807.
- Chen, H., J. Wu, Z. Zhang, Y. Tang, X. Li *et al.*, 2018 Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 9: 909.

- Chen, H. M., and J. Y. Fang, 2009 Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis* 24: 865-874.
- Chong, H. K., T. Wang, H. M. Lu, S. Seidler, H. Lu *et al.*, 2014 The validation and clinical implementation of BRCAplus: a comprehensive high-risk breast cancer diagnostic assay. *PLoS One* 9: e97408.
- Couch, F. J., S. N. Hart, P. Sharma, A. E. Toland, X. Wang *et al.*, 2015 Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 33: 304-311.
- Cybulski, C., W. Kluzniak, T. Huzarski, D. Wokolorczyk, A. Kashyap *et al.*, 2015 Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol* 16: 638-644.
- de Oliveira, J. M., N. B. Zurro, A. V. C. Coelho, M. P. Caraciolo, R. B. de Alexandre *et al.*, 2022 The genetics of hereditary cancer risk syndromes in Brazil: a comprehensive analysis of 1682 patients. *Eur J Hum Genet* 30: 818-823.
- Deng, M., H. H. Chen, X. Zhu, M. Luo, K. Zhang *et al.*, 2019 Prevalence and clinical outcomes of germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 genes in 2769 unselected breast cancer patients in China. *Int J Cancer* 145: 1517-1528.
- Dunn, J., and J. R. Farndon, 1991 Familial breast cancer. *J R Coll Surg Edinb* 36: 147-151.
- Ferreira, A. M., V. B. Brondani, V. P. Helena, H. L. S. Charchar, M. C. N. Zerbini *et al.*, 2019 Clinical spectrum of Li-Fraumeni syndrome/Li-Fraumeni-like syndrome in Brazilian individuals with the TP53 p.R337H mutation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 190: 250-255.
- Ford, D., D. F. Easton, M. Stratton, S. Narod, D. Goldgar *et al.*, 1998 Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62: 676-689.
- Foulkes, W. D., 2008 Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359: 2143-2153.
- Frebourg, T., S. Bajalica Lagercrantz, C. Oliveira, R. Magenheimer, D. G. Evans *et al.*, 2020 Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 28: 1379-1386.
- Frey, M. K., S. H. Kim, R. Y. Bassett, J. Martineau, E. Dalton *et al.*, 2015 Rescreening for genetic mutations using multi-gene panel testing in patients who previously underwent non-informative genetic screening. *Gynecol Oncol* 139: 211-215.
- Ghadirian, P., A. Robidoux, P. Zhang, R. Royer, M. Akbari *et al.*, 2009 The contribution of founder mutations to early-onset breast cancer in French-Canadian women. *Clin Genet* 76: 421-426.
- Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, A. C. Tersmette, S. N. Goodman, G. M. Petersen *et al.*, 2000 Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119: 1447-1453.
- Golan, T., P. Hammel, M. Reni, E. Van Cutsem, T. Macarulla *et al.*, 2019 Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 381: 317-327.

- Gonzalez-Angulo, A. M., K. M. Timms, S. Liu, H. Chen, J. K. Litton *et al.*, 2011 Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 17: 1082-1089.
- Guha, T., and D. Malkin, 2017 Inherited TP53 Mutations and the Li-Fraumeni Syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7.
- Guindalini, R. S. C., D. V. Viana, J. Kitajima, V. M. Rocha, R. V. M. Lopez *et al.*, 2022 Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep* 12: 4190.
- Hammond, M. E., D. F. Hayes, M. Dowsett, D. C. Allred, K. L. Hagerly *et al.*, 2010 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 134: e48-72.
- Hanahan, D., 2022 Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 12: 31-46.
- Hansford, S., P. Kaurah, H. Li-Chang, M. Woo, J. Senz *et al.*, 2015 Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 1: 23-32.
- Hanson, H., E. Astiazaran-Symonds, L. M. Amendola, J. Balmana, W. D. Foulkes *et al.*, 2023 Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 25: 100870.
- Hendricks, L. A. J., N. Hoogerbrugge, H. Venselaar, S. Aretz, I. Spier *et al.*, 2022 Genotype-phenotype associations in a large PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) patient cohort. *Eur J Med Genet* 65: 104632.
- Hisada, M., J. E. Garber, C. Y. Fung, J. F. Fraumeni, Jr. and F. P. Li, 1998 Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 90: 606-611.
- Hopkins, B. D., C. Hodakoski, D. Barrows, S. M. Mense and R. E. Parsons, 2014 PTEN function: the long and the short of it. *Trends Biochem Sci* 39: 183-190.
- Hu, C., S. N. Hart, R. Gnanaolivu, H. Huang, K. Y. Lee *et al.*, 2021 A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 384: 440-451.
- Hu, Z. Y., L. Liu, N. Xie, J. Lu, Z. Liu *et al.*, 2020 Germline PALB2 Mutations in Cancers and Its Distinction From Somatic PALB2 Mutations in Breast Cancers. *Front Genet* 11: 829.
- Huijts, P. E., A. Hollestelle, B. Balliu, J. J. Houwing-Duistermaat, C. M. Meijers *et al.*, 2014 CHEK2*1100delC homozygosity in the Netherlands--prevalence and risk of breast and lung cancer. *Eur J Hum Genet* 22: 46-51.
- Hyder, Z., E. F. Harkness, E. R. Woodward, N. L. Bowers, M. Pereira *et al.*, 2020 Risk of Contralateral Breast Cancer in Women with and without Pathogenic Variants in BRCA1, BRCA2, and TP53 Genes in Women with Very Early-Onset (<36 Years) Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 12.
- Infante, M., M. Arranz-Ledo, E. Lastra, L. E. Abella, R. Ferreira *et al.*, 2022 Increased Co-Occurrence of Pathogenic Variants in Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndromes: A Consequence of Multigene Panel Genetic Testing? *Int J Mol Sci* 23.
- Iqbal, J., A. Ragone, J. Lubinski, H. T. Lynch, P. Moller *et al.*, 2012 The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 107: 2005-2009.

- Jacobs, M. F., H. Dust, E. Koeppe, S. Wong, M. Mulholland *et al.*, 2019 Outcomes of Endoscopic Surveillance in Individuals With Genetic Predisposition to Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Gastroenterology* 157: 87-96.
- Judkins, T., E. Rosenthal, C. Arnell, L. A. Burbidge, W. Geary *et al.*, 2012 Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 118: 5210-5216.
- Kang, E., M. W. Seong, S. K. Park, J. W. Lee, J. Lee *et al.*, 2015 The prevalence and spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean population: recent update of the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study. *Breast Cancer Res Treat* 151: 157-168.
- Kiechle, M., E. Gross, U. Schwarz-Boeger, J. Pfisterer, W. Jonat *et al.*, 2000 Ten novel BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and/or ovarian cancer families from northern Germany. *Hum Mutat* 16: 529-530.
- Knudson, A. G., Jr., 1971 Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68: 820-823.
- Kuba, M. G., S. C. Lester, T. Bowman, S. M. Stokes, K. L. Taneja *et al.*, 2021 Histopathologic features of breast cancer in Li-Fraumeni syndrome. *Mod Pathol* 34: 542-548.
- Kuchenbaecker, K. B., J. L. Hopper, D. R. Barnes, K. A. Phillips, T. M. Mooij *et al.*, 2017 Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 317: 2402-2416.
- Landrum, M. J., J. M. Lee, M. Benson, G. Brown, C. Chao *et al.*, 2016 ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res* 44: D862-868.
- Li, C. I., D. J. Uribe and J. R. Daling, 2005 Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 93: 1046-1052.
- Li, F. P., J. F. Fraumeni, Jr., J. J. Mulvihill, W. A. Blattner, M. G. Dreyfus *et al.*, 1988 A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48: 5358-5362.
- Liede, A., B. Y. Karlan and S. A. Narod, 2004 Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 22: 735-742.
- Liede, A., I. A. Malik, Z. Aziz, L. Rios Pd Pde, E. Kwan *et al.*, 2002 Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to breast and ovarian cancer in Pakistan. *Am J Hum Genet* 71: 595-606.
- Litton, J. K., H. S. Rugo, J. Ettl, S. A. Hurvitz, A. Goncalves *et al.*, 2018 Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 379: 753-763.
- Liu, L., X. Hao, Z. Song, X. Zhi, S. Zhang *et al.*, 2021 Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep* 11: 6360.
- Lorusso, D., G. Scambia, S. Pignata, R. Sorio, G. Amadio *et al.*, 2016 Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA-mutated and/or BRCAness phenotype recurrent ovarian cancer patients: the MITO 15 trial. *Ann Oncol* 27: 487-493.
- Malkin, D., 2011 Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2: 475-484.
- Manahan, E. R., H. M. Kuerer, M. Sebastian, K. S. Hughes, J. C. Boughey *et al.*, 2019 Consensus Guidelines on Genetic; Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol* 26: 3025-3031.
- Marsh, D. J., J. B. Kum, K. L. Lunetta, M. J. Bennett, R. J. Gorlin *et al.*, 1999 PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba

- syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 8: 1461-1472.
- Martelli, G., F. Barretta, C. Vernieri, S. Folli, G. Pruneri *et al.*, 2023 Prophylactic Salpingo-Oophorectomy and Survival After BRCA1/2 Breast Cancer Resection. *JAMA Surg* 158: 1275-1284.
- Mateo, J., N. Porta, D. Bianchini, U. McGovern, T. Elliott *et al.*, 2020 Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21: 162-174.
- Matthijs, G., E. Souche, M. Alders, A. Corveleyn, S. Eck *et al.*, 2016 Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 24: 2-5.
- McClain, M. R., G. E. Palomaki, K. L. Nathanson and J. E. Haddow, 2005 Adjusting the estimated proportion of breast cancer cases associated with BRCA1 and BRCA2 mutations: public health implications. *Genet Med* 7: 28-33.
- Momozawa, Y., R. Sasai, Y. Usui, K. Shiraishi, Y. Iwasaki *et al.*, 2022 Expansion of Cancer Risk Profile for BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol* 8: 871-878.
- NCCN, 2023 NCCN Guidelines Version 2.2024
Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, pp.
- Nelen, M. R., H. Kremer, I. B. Konings, F. Schoute, A. J. van Essen *et al.*, 1999 Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 7: 267-273.
- Newman, B., M. A. Austin, M. Lee and M. C. King, 1988 Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 3044-3048.
- Nykamp, K., M. Anderson, M. Powers, J. Garcia, B. Herrera *et al.*, 2017 Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med* 19: 1105-1117.
- Oliveira, C., P. Ferreira, S. Nabais, L. Campos, A. Ferreira *et al.*, 2004 E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 40: 1897-1903.
- Olivier, M., D. E. Goldgar, N. Sodha, H. Ohgaki, P. Kleihues *et al.*, 2003 Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* 63: 6643-6650.
- Ottini, L., G. Masala, C. D'Amico, B. Mancini, C. Saieva *et al.*, 2003 BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 63: 342-347.
- Palmer, J. R., E. C. Polley, C. Hu, E. M. John, C. Haiman *et al.*, 2020 Contribution of Germline Predisposition Gene Mutations to Breast Cancer Risk in African American Women. *J Natl Cancer Inst* 112: 1213-1221.
- Palmero, E. I., D. M. Carraro, B. Alemar, M. A. M. Moreira, A. Ribeiro-Dos-Santos *et al.*, 2018 The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep* 8: 9188.
- Pern, F., N. Bogdanova, P. Schurmann, M. Lin, A. Ay *et al.*, 2012 Mutation analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a hospital-based series of German patients with triple-negative breast cancer. *PLoS One* 7: e47993.

- Petrucci, N., M. B. Daly and T. Pal, 1993 BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer in *GeneReviews((R))*, edited by M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace *et al.*, Seattle (WA).
- Pilarski, R., R. Burt, W. Kohlman, L. Pho, K. M. Shannon *et al.*, 2013 Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 105: 1607-1616.
- Pinto, E. M., B. C. Figueiredo, W. Chen, H. C. R. Galvao, M. N. Formiga *et al.*, 2020 XAF1 as a modifier of p53 function and cancer susceptibility. *Sci Adv* 6: eaba3231.
- Price, K. S., A. Svenson, E. King, K. Ready and G. A. Lazarin, 2018 Inherited Cancer in the Age of Next-Generation Sequencing. *Biol Res Nurs* 20: 192-204.
- Qin, Z., J. Li, B. Tam, S. Sinha, B. Zhao *et al.*, 2023 Ethnic-specificity, evolution origin and deleteriousness of Asian BRCA variation revealed by over 7500 BRCA variants derived from Asian population. *Int J Cancer* 152: 1159-1173.
- Rahman, N., S. Seal, D. Thompson, P. Kelly, A. Renwick *et al.*, 2007 PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 39: 165-167.
- Rashid, M. U., N. Muhammad, S. Bajwa, S. Faisal, M. Tahseen *et al.*, 2016 High prevalence and predominance of BRCA1 germline mutations in Pakistani triple-negative breast cancer patients. *BMC Cancer* 16: 673.
- Rebbeck, T. R., T. M. Friebel, E. Friedman, U. Hamann, D. Huo *et al.*, 2018 Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat* 39: 593-620.
- Rebbeck, T. R., N. Mitra, F. Wan, O. M. Sinilnikova, S. Healey *et al.*, 2015 Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 313: 1347-1361.
- Rehm, H. L., J. S. Berg, L. D. Brooks, C. D. Bustamante, J. P. Evans *et al.*, 2015 ClinGen--the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 372: 2235-2242.
- Reid, S., D. Schindler, H. Hanenberg, K. Barker, S. Hanks *et al.*, 2007 Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet* 39: 162-164.
- Richards, S., N. Aziz, S. Bale, D. Bick, S. Das *et al.*, 2015 Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17: 405-424.
- Roa, B. B., A. A. Boyd, K. Volcik and C. S. Richards, 1996 Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 14: 185-187.
- Roberts, E., S. Howell and D. G. Evans, 2023 Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast* 67: 71-77.
- Rustad, C. F., M. Bjornslett, K. R. Heimdal, L. Maehle, J. Apold *et al.*, 2006 Germline PTEN mutations are rare and highly penetrant. *Hered Cancer Clin Pract* 4: 177-185.
- Solano, A. R., P. G. Mele, F. S. Jalil, N. C. Liria, E. J. Podesta *et al.*, 2021 Study of the Genetic Variants in BRCA1/2 and Non-BRCA Genes in a Population-Based Cohort of 2155 Breast/Ovary Cancer Patients, Including 443 Triple-Negative Breast Cancer Patients, in Argentina. *Cancers (Basel)* 13.

- Spurdle, A. B., S. Healey, A. Devereau, F. B. Hogervorst, A. N. Monteiro *et al.*, 2012 ENIGMA--evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat* 33: 2-7.
- Suriano, G., C. Oliveira, P. Ferreira, J. C. Machado, M. C. Bordin *et al.*, 2003 Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands. *Hum Mol Genet* 12: 575-582.
- Tan, M. H., J. L. Mester, J. Ngeow, L. A. Rybicki, M. S. Orloff *et al.*, 2012 Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 18: 400-407.
- Thariat, J., F. Chevalier, D. Orbach, L. Ollivier, P. Y. Marcy *et al.*, 2021 Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Lancet Oncol* 22: e562-e574.
- Tinat, J., G. Bougeard, S. Baert-Desurmont, S. Vasseur, C. Martin *et al.*, 2009 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 27: e108-109; author reply e110.
- Tischkowitz, M., J. Balmana, W. D. Foulkes, P. James, J. Ngeow *et al.*, 2021 Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 23: 1416-1423.
- Tung, N., and N. Desai, 2021 Germline Genetic Testing for Women With Breast Cancer: Shifting the Paradigm From Whom to Test to Whom NOT to Test. *J Clin Oncol* 39: 3415-3418.
- Tung, N. M., J. C. Boughey, L. J. Pierce, M. E. Robson, I. Bedrosian *et al.*, 2020 Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 38: 2080-2106.
- Tutt, A. N. J., J. E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli *et al.*, 2021 Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 384: 2394-2405.
- van Wilpe, S., S. H. Tolmeijer, R. H. T. Koornstra, I. J. M. de Vries, W. R. Gerritsen *et al.*, 2021 Homologous Recombination Repair Deficiency and Implications for Tumor Immunogenicity. *Cancers (Basel)* 13.
- Vecsey-Semjen, B., K. F. Becker, A. Sinski, E. Blennow, I. Vietor *et al.*, 2002 Novel colon cancer cell lines leading to better understanding of the diversity of respective primary cancers. *Oncogene* 21: 4646-4662.
- Wang, P. Y., W. Ma, J. Y. Park, F. S. Celi, R. Arena *et al.*, 2013 Increased oxidative metabolism in the Li-Fraumeni syndrome. *N Engl J Med* 368: 1027-1032.
- Wappenschmidt, B., A. A. Becker, J. Hauke, U. Weber, S. Engert *et al.*, 2012 Analysis of 30 putative BRCA1 splicing mutations in hereditary breast and ovarian cancer families identifies exonic splice site mutations that escape in silico prediction. *PLoS One* 7: e50800.
- Weitzel, J. N., J. Clague, A. Martir-Negron, R. Ogaz, J. Herzog *et al.*, 2013 Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the

- southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *J Clin Oncol* 31: 210-216.
- Welsh, J. L., T. L. Hoskin, C. N. Day, A. S. Thomas, J. A. Cogswell *et al.*, 2017 Clinical Decision-Making in Patients with Variant of Uncertain Significance in BRCA1 or BRCA2 Genes. *Ann Surg Oncol* 24: 3067-3072.
- Wilson, J. R., A. C. Bateman, H. Hanson, Q. An, G. Evans *et al.*, 2010 A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet* 47: 771-774.
- Yamamoto, H., and A. Hirasawa, 2021 Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci* 23.
- Yang, S., S. E. Lincoln, Y. Kobayashi, K. Nykamp, R. L. Nussbaum *et al.*, 2017 Sources of discordance among germ-line variant classifications in ClinVar. *Genet Med* 19: 1118-1126.



Ana Carolina Branco Neves Silva

Endereço para acessar este CV: <https://lattes.cnpq.br/4281614312282811>

Última atualização do currículo em 21/05/2024

Resumo informado pelo autor

Residência em Oncologia Clínica pelo Hospital de Câncer de Pernambuco (2013- 2016) Residência em Clínica Médica pelo Hospital Agamenon Magalhães (2011-2012)
Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (2005-2010)
(Texto informado pelo autor)

Nome civil

Nome Ana Carolina Branco Neves Silva

Dados pessoais

Nascimento 22/01/1985 - Recife/PE - Brasil

CPF 090.898.374-62

Formação acadêmica/titulação

- 2020 Mestrado em Genética.
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, Brasil
Orientador: Valdir de Queiroz Balbino
- 2020 - 2021 Especialização em Predisposição Hereditária ao Câncer.
Instituto Insulita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IEPAE, São Paulo, Brasil
Título: Pacientes com Câncer de Mama e variantes em RAD51D - Relato de Caso Não-relacionado
Orientador: Fernanda Tenasse de Lima
- 2013 - 2016 Especialização - Residência médica.
Hospital de Câncer de Pernambuco, HC/PE, Recife, Brasil
Título: Oncologia Clínica
Bolsista do(a): Secretária Estadual de Saúde
- 2011 - 2013 Especialização - Residência médica.
Hospital Agamenon Magalhães, HAM, Brasil
Título: Clínica Médica
Bolsista do(a): Secretária Estadual de Saúde
- 2005 - 2010 Graduação em Medicina.
Universidade de Pernambuco, UPE, Recife, Brasil
- 2000 - 2002 Ensino Médio (2o grau).
Colégio das Damas de Instrução Cristã, DAMAS, Brasil

Formação complementar

- 2022 - 2022 Curso de curta duração em Hereditary Cancer Genetics: Incorporation into Clinical Care.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC, New York, Estados Unidos
- 2021 - 2021 Curso de curta duração em Preceptorship em câncer de mama. (Carga horária: 8h).
Real e Beneditina Associação Portuguesa de Beneficência SP, BPPSP, São Paulo, Brasil
- 2021 - 2021 Curso de curta duração em ESHG digital course in Hereditary Cancer.
EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, ESHG, Áustria, Áustria
- 2021 - 2021 Curso de curta duração em 33rd Course on Clinical Genomics and NGS.
EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, ESHG, Áustria, Áustria
- 2019 - 2019 Curso de curta duração em HMD Fundamentals Genetics. (Carga horária: 20h).
Harvard Medical School, HMD, Estados Unidos
- 2016 - 2016 Visiting Scholar. (Carga horária: 200h).
Seattle Cancer Care Alliance, SCCA, Estados Unidos
- 2016 - 2016 Curso de curta duração em Curso de Imunologia.
Hospital de Câncer de Pernambuco, HC/PE, Recife, Brasil
- 2015 - 2015 Curso de curta duração em II Curso de Dor Oncológica HCP. (Carga horária: 4h).
Hospital de Câncer de Pernambuco, HC/PE, Recife, Brasil
- 2014 - 2014 Curso de curta duração em VI Board Review - Curso de Revisão em Oncologia Clínica - Presencial.
(Carga horária: 21h).
Instituto Insulita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, IEPAE, São Paulo, Brasil
- 2013 - 2013 Curso de curta duração em CURSO AGC/ISSOC DE CUIDADOS PALIATIVOS. (Carga horária: 8h).
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, SBOC, Brasil
- 2008 - 2008 Curso de curta duração em MASTOLOGIA PARA O GINECOLOGISTA. (Carga horária: 4h).
Associação dos Ginecologistas e Obstetras de Pernambuco, SOGOPE, Recife, Brasil
- 2007 - 2007 Curso de curta duração em Dermatocópia. (Carga horária: 8h).
Grupo Brasileiro Multiespecial para Estudo do Melanoma - GBM, São Paulo, Brasil
- 2006 - 2006 Extensão universitária em Curso Básico em Oncologia. (Carga horária: 8h).
Universidade de Pernambuco, UPE, Recife, Brasil
- 2006 - 2006 Extensão universitária em Como Conduzir o Paciente à Emergência Oncológica. (Carga horária: 8h).
Universidade de Pernambuco, UPE, Recife, Brasil

Atuação profissional

1. - MH

Vínculo Institucional

2015 - Atual Vínculo: outro , Enquadramento funcional: Oncologista Clínica, Regime: Parcial
Outras informações:
Membro do corpo clínico, comitê de Ética e comissão de protocolos

2. Hospital de Câncer de Pernambuco - HCIPE

Vínculo Institucional

2017 - Atual Vínculo: Coleteleta , Enquadramento funcional: ONCOLOGISTA CLÍNICA , Carga horária: 30, Regime: Parcial
Outras informações:
MEMBRO DO CORPO CLÍNICO DO SETOR DE ONCOLOGIA CLÍNICA E PRECEPTORA DA RESIDÊNCIA EM ONCOLOGIA CLÍNICA

3. Hospital Santa Joana - HSJ

Vínculo Institucional

2016 - Atual Vínculo: Unidade de Oncologia , Enquadramento funcional: Oncologista Clínica , Carga horária: 8, Regime: Parcial

4. Hospital dos Servidores do Estado - HSE

Vínculo Institucional

2017 - Atual Vínculo: Evolucionista , Enquadramento funcional: Diarista da Enfermaria de Oncologia Clínica, Regime: Parcial

5. Serviço de Quimioterapia de Pernambuco - SEQUIPE

Vínculo Institucional

2016 - Atual Vínculo: Plantão , Enquadramento funcional: Médica plantonista do setor de quimioterapia , Carga horária: 8, Regime: Parcial

6. Hospital Esperança - HE

Vínculo Institucional

2012 - 2019 Vínculo: Coleteleta , Enquadramento funcional: Plantonista , Carga horária: 16, Regime: Parcial
Outras informações:
Médica plantonista da Unidade de Terapia Intensiva

7. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

Vínculo Institucional

2008 - 2006 Vínculo: Estágio curricular , Enquadramento funcional: Plantonista , Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Aprovada em 1º lugar no concurso para a Unidade de Ginecologia e Obstetrícia IMIP

8. Hospital Miguel Arraes de Alencar - HMA

Vínculo Institucional

2011 - 2012 Vínculo: Médica Plantonista , Enquadramento funcional: Plantonista Emergência , Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Médica Plantonista da Emergência Geral

9. Hospital Albert Sabin - HAS

Vínculo Institucional

2011 - 2011 Vínculo: Coleteleta , Enquadramento funcional: Médica Plantonista , Carga horária: 12, Regime: Parcial

10. Universidade de Pernambuco - UPE

Vínculo Institucional

2008 - 2006 Vínculo: Acadêmica plantonista , Enquadramento funcional: Estágio curricular , Carga horária: 12, Regime: Parcial
Outras informações:
Acadêmica plantonista concursada para o Serviço de Unidade Coronária.

2007 - 2008 Vínculo: Livre, Enquadramento funcional: Monitor, Carga horária: 8, Regime: Parcial
 Outras informações:
 Monitor de disciplina de Processos Patológicos Gerais do ciclo básico dos cursos de Medicina, Enfermagem, Ciências Biológicas e Odontologia.

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

- 2018** GARRIDOCHIA, BERNARDO; CRISTIANINI KOYAMA, FERNANDA; CANATO FERRACINI, AMANDA; DE SUSTAMANTE FERNANDES, CAROLINA; SOUTO, ANDREZA KARINE; SULLOAO, MARCELA LIMA; DE OLIVEIRA NASCIMENTO, NIANA LUCIA; BRANCO NEVES SILVA, ANA CAROLINA; LANDEIRO, LUCIANA G.; OLIVEIRA, LEANDRO CARVALHO; STARLING, ALESSANDRA; PESSOA ELIAS GONCALVES, ISABELA; ELIAS MAIA, RAYANA; ARAGÃO SANTANA, THAIANA; TESTA GALINDO, LAYLA; ZALIS, MARIANO; FERRARI, BRUNO LEMOS; DIENSTMANN, RODRIGO. Genetic epidemiology of breast cancer (BC) risk genes from a diverse real-world oncology practice in Brazil. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, v.40, p.10594 - 10594, 2022.
- 2012** MARQUES, THIAGO ALEXANDRE MARTINS; SILVA, ANA CAROLINA BRANCO NEVES; LIMA, DIEGO LAURENTINO; CORDEIRO, RAQUEL NOGUEIRA; BORGES, MARIANA DE ALBUQUERQUE; MIRA, MARCONI ROBERTO DE LEMOS. Anal injury as the first manifestation of colon cancer: case report. International Journal of Surgery Science, v.4, p.299 - 302, 2020.

Capítulos de livros publicados

- OLIVEIRA, G.F.O.; Bemardo, R.N.; SILVA, ANA CAROLINA BRANCO NEVES. Oncovitas In: Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes. 1 ed.: Latin American Publicações, 2022, v.03, p. 99-122.

Orientações e Supervisões

Orientações e supervisões

Orientações e supervisões concluídas

Monografias de conclusão de curso de aperfeiçoamento/especialização

- ★ Ana Carolina Branco Neves Silva. Avaliação de Resposta Patológica Completa Após Quimioterapia Neoadjuvante em Pacientes Portadoras de Câncer de Mama Tratadas no Hospital de Câncer de Pernambuco nos Anos de 2013 e 2014. 2016. Monografia (Residência em Oncologia Clínica) - Hospital de Câncer de Pernambuco
- ★ Ana Carolina Branco Neves Silva. Mortalidade por doenças do aparelho cardiovascular no Hospital Agamenon Magalhães entre 2007 e 2011. 2012. Monografia (Residência em Clínica Médica) - Hospital Agamenon Magalhães

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 13/03/2024 às 23:09:45.