

A INFLUÊNCIA DOS GENES BRCA₁ E BRCA₂ NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO CARCINOMA MAMÁRIO

THE INFLUENCE OF BRCA₁ AND BRCA₂ GENES IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF BREAST CARCINOMA

Lara Letícia Freitas Agi¹
Rafaela Meirelles de Oliveira²
Daniel Garcia Silva³

RESUMO: O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que formam um tumor e invadem tecidos e órgãos. São feitos estudos com métodos inovadores para o câncer de mama utilizando o mapeamento genético para auxiliar o diagnóstico e melhorar o prognóstico. Essa técnica de marcadores é nova e de difícil acesso. O objetivo é a detecção precoce e um tratamento adequado para diminuir a morbimortalidade. Marcadores como BRCA₁ e BRCA₂, receptores hormonais (receptores de estrogênio e receptores de progesterona); c-erbB-2; catepsina D; MIB-1; PCNA e p53 são utilizados para uma pesquisa mais detalhada de diagnosticar cânceres em geral. O BRCA₁ e BRCA₂ são utilizados em específico para o câncer de mama, ovário e pâncreas e dão um maior indício da presença ou não dessas doenças. Apesar das políticas públicas em saúde, ainda existem diagnósticos tardios pela falta de acesso aos exames de imagem e, principalmente, às novas técnicas de diagnóstico, como a utilização de marcadores moleculares. Assim, adquirir maiores informações a respeito dessas novas técnicas e realizar novas pesquisas para a descoberta de novos marcadores, é de suma importância para que este cenário se torne uma realidade cada vez mais presente no diagnóstico dos diferentes tipos de câncer.

743

Palavra-chave: Câncer de mama. Marcadores moleculares. BRCA₁ e BRCA₂. Prognóstico. Diagnóstico precoce.

ABSTRACT: Cancer is a cluster of more than 100 diseases, all of which have in common the unchecked cell growth that develops into a tumor and invades tissues and organs. Studies conducted on breast cancer are using innovative methods such as genetic mapping in order to assist its diagnosis and improve its prognosis. The technique of using tumor markers is new and of difficult access. The purpose is early detection and proper treatment to decrease morbimortality. Markers such as BRCA₁ and BRCA₂, hormone receptors (estrogen and progesterone receptors), c-erbB-2, cathepsin D, MIB-1, PCNA and p53 are being used for more detailed research in cancer diagnosis in general. BRCA₁ and BRCA₂ are specifically used for breast, ovarian and pancreatic cancer and they give a more accurate diagnosis of the presence or absence of such diseases. Despite public health policies, there still are late diagnoses due to the lack of access to image tests and, mainly, to new diagnosis techniques such as using molecular markers. Therefore, acquiring more information regarding such recent techniques and carrying out new research to discover new markers are of the utmost importance in order for this scenario to become a reality increasingly present in diagnosing different types of cancer.

Keywords: Breast cancer. Molecular markers. BRCA₁ and BRCA₂. Prognosis. Early diagnosis.

¹Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros – GO, Brasil.

²Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros – GO, Brasil. E-mail: meirelles.rafaela@yahoo.com.

³Prof. Me. Docente no curso de Medicina na Instituição de Ensino Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros – GO, Brasil.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, “o câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que formam um tumor e invadem tecidos e órgãos”. [1]

O câncer de mama apresenta bom índice de cura, se diagnosticado em sua fase precoce. Sua forma mais comum se inicia na mama, podendo atingir as estruturas axilares e até mesmo outros órgãos, é o que chamamos de metástases. Estas são o aparecimento de um foco do tumor distante do original formado por células cancerígenas que atingem a corrente sanguínea, sistema linfático ou interstício. [2,3]

O ciclo celular é imprescindível na formação de novas células e na detecção de alterações que podem se desenvolver e dar origem ao câncer. Dessa forma tem-se a técnica de utilização de marcadores moleculares, que é um tanto complexa e que ainda tem algumas restrições na utilização, como o valor, por exemplo. [7]

Nos últimos anos tem-se utilizado diversos tipos de marcadores para o diagnóstico e na avaliação do prognóstico desse tipo de câncer. Diante disso, marcadores são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos produzidos em resposta à presença das células tumorais. Tais substâncias podem ser localizadas em cortes histológicos, através das técnicas de imuno histoquímica. Incluem-se nesta ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas das quais estão associadas aos oncogenes e medidores da atividade proliferativa do tumor. São exemplos de genes específicos para tumor: BRCA1 e BRCA2, receptores hormonais (receptores de estrogênio e receptores de progesterona); c-erbB-2; catepsina D; MIB-1; PCNA e p53. [4]

Os marcadores trazem uma ferramenta para auxiliar no diagnóstico do câncer de mama, visto que além da detecção precoce, determina qual a melhor estratégia para o prognóstico da doença. Porém, essa técnica deve ser agregada aos métodos tradicionais de exames de diagnóstico. [8]

Diante da importância do conhecimento a respeito do câncer de mama, o objetivo do trabalho foi realizar um levantamento dos diferentes tipos de marcadores utilizados no diagnóstico precoce, contribuindo assim com um número maior de informações e auxiliando na redução da morbimortalidade. O trabalho se trata de uma revisão literária que teve como principais descritores: câncer de mama, mapeamento cromossômico, diagnóstico precoce, BRCA1 e BRCA2. Para a seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de

inclusão: artigos publicados nos idiomas inglês e português, de 2000 até 2018, salvo as referências básicas para o projeto.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 CA de mama

Segundo o Ministério da Saúde, o câncer de mama é a neoplasia com maior índice de mortalidade na população feminina. É o segundo câncer mais acometido no mundo, perdendo apenas para o câncer de pulmão, e o primeiro entre as mulheres. [5]

O câncer de mama tem vários aspectos histológicos, por isso é considerada uma doença heterogênea, e tem diferenças biológicas e clínicas importantes. São divididos em carcinoma *in situ* e carcinomas invasivos. [23]

O carcinoma *in situ* é um dos tipos da doença mais comuns detectados mamograficamente. É classificado em carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Ocorre uma proliferação neoplásica nos ductos e lóbulos mamários através membrana basal, a qual resulta em calcificações e, menos comum, em fibrose periductal, formando uma densidade mamográfica ou uma massa palpável. [24]

Histologicamente, o CDIS se espalha pelos ductos e lóbulos podendo envolver quase a mama inteira, porém, as células mioepiteliais permanecem conservadas, mas em pequeno número. É dividido em dois subtipos estruturais, comedocarcinoma e não comedo. [6]

O CLIS é um achado incidental pelo fato de não haver calcificações e nem densidades mamográficas. Acomete mais mulheres jovens, antes da menopausa. Histologicamente, são células discoesas com núcleo oval ou arredondado e nucléolo pequeno; raramente distorce a arquitetura subjacente, e o ácino envolvido permanece como lóbulo. [6]

O carcinoma invasivo, na maioria das vezes, se apresenta como uma massa palpável e pode estar associado com metástases linfonodais axilares. Aderências da pele à mama podem imitar um aspecto de casca de laranja, chamado de *peau d'orange*. Os tipos mais comuns de adenocarcinoma mamário são carcinoma de nenhum tipo específico, lobular, tubular/cribiforme, mucinoso, medular, papilífero e metaplásico. [23]

2.2 CA de mama e BRCA 1 e BRCA 2

O câncer de mama está relacionado com fatores genéticos, entre 5 e 10% dos casos. A principal característica dessa hereditariedade é o desenvolvimento em mulheres

jovens. Acontece principalmente quando se tem parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e, casos de câncer de mama em homens. [8]

Agentes químicos, físicos ou biológicos podem provocar alterações no material genético, definindo-se como mutação. Quando ocorre em células somáticas pode acometer qualquer órgão e quando em células germinativas pode ser hereditária. Dessa forma, a transformação maligna e a metastatização podem acontecer por um acúmulo de mutações germinativas (herdadas) e mutações somáticas (adquiridas). A célula começará a se multiplicar e, por apresentar alterações, morreria. [8]

No entanto, a célula se multiplica formando, assim, novas células desordenadas que darão origem ao tumor. O que determina esse crescimento são os proto-oncogenes, que regulam positivamente a proliferação celular em resposta a estímulos fisiológicos; e os supressores de tumor, os genes gatekeepers, que regulam negativamente a proliferação celular ou positivamente a morte celular programada (apoptose), protegendo a célula de um crescimento desordenado, sendo este último o principal responsável pelo câncer de mama hereditário. O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama a ser mapeado foi BRCA1 e no ano seguinte, BRCA2. [17, 18, 19]

As alterações do BRCA1 são responsáveis por 25 a 28% de todos os casos de câncer de mama hereditário. Dessa forma, na população em geral, pessoas com mutação germinativa no gene BRCA1 têm um risco de desenvolver câncer de mama de 44% a 68% até os 70 anos de idade. Enquanto isso, mostrando uma porcentagem relativamente maior, o gene BRCA2, quando alterado, é responsável por cerca de 30% a 40% de todos os casos de câncer de mama hereditários. [19]

Por ser a doença que mais causa mortes no mundo, o câncer tem sido alvo de diversas pesquisas. Descobriu-se que decorre de alterações em oncogenes, em genes pertencentes ao grupo supressor tumoral ou em genes do grupo que repara o DNA. Alguns desses genes já foram descobertos e já são usados para identificar alguns tipos de câncer, e tem ganhado aceitabilidade pela prevenção individualizada oferecida às mulheres. O aconselhamento genético proporciona a utilização de novos métodos de diagnóstico e tratamento para diversos tipos de neoplasias. Essa técnica é utilizada para pacientes com suspeita de portar

um gene mutante causador de algum tipo de câncer hereditário facilitando o tratamento e proporcionando uma melhoria em sua qualidade de vida. [20]

2.3 Ciclo celular e a ação do BRCA 1 e BRCA 2

O ciclo celular é uma etapa importante para o crescimento e desenvolvimento celular. Ao final de cada ciclo é formada células-filhas, as quais podem começar novamente o mesmo processo. Os estágios do ciclo celular são divididos em duas fases: intérfase e fase mitótica. Na intérfase ocorre o crescimento da célula e duplicação do material genético, tais eventos ocorrem em três etapas: Fase G₁ (primeira fase de intervalo) a célula cresce ficando maior, copiando organelas e fabricando novos componentes celulares; Fase S -duplicação do material genético e Fase G₂ (segunda fase de intervalo) a célula cresce mais e começa a se preparar para mitose; o final da fase G₂ é início da mitose. Durante a fase mitótica, ocorre a divisão das cromátides irmãs e do citoplasma formando duas novas células. [7]

Os marcadores tumorais são substâncias que compõem os tumores, o sangue e outros líquidos biológicos, produzidos primeiro pelo tumor, e segundo pelo paciente, em resposta à presença da doença. Essa substância é utilizada para diferenciar o tecido normal do tecido neoplásico e avaliar o prognóstico do câncer. [4]

Vários genes são responsáveis por controlar o ciclo celular. Os genes BRCA 1 (Breast-ovarian cancer 1) e BRCA 2 (Breast-ovarian cancer 2) são um dos marcadores tumorais que influenciam neste ciclo. O BRCA 1 se localiza no braço longo do cromossomo 17 (17q21) sendo composto por 24 exons, dos quais 22 codificam uma proteína com 1863 aminoácidos. O BRCA 2 se localiza no braço longo do cromossomo 13 (13q12) sendo composto por 27 exons, onde 26 codificam as proteínas, tendo um total de 3418 aminoácidos. [8]

Diante do exposto, os genes BRCA são classificados como supressores de tumor nos quais se ocorrer mutações, gera perda do controle do crescimento normal da célula, podendo ocasionar um processo neoplásico. [9] Ambos os genes são estáveis genomicamente por se envolverem com processos de recombinação, transcrição e reparo dos homólogos. Caso tenha alguma alteração nestes genes, o ciclo celular será afetado e terá uma multiplicação desordenada, podendo desencadear o câncer. [10]

As proteínas BRCA 1 e 2 desempenham funções importantes em processos celulares, como a ativação e regulação da transcrição, o reparo de lesões no DNA, controle do ciclo, da proliferação e diferenciação celular. A função desses genes na recombinação homóloga e

reparo do DNA é através de uma interação bioquímica com outras proteínas, como a proteína RB e p53, que participam também desse processo. Esse mecanismo ocorre no intuito de evitar possíveis danos na molécula de DNA, quais podem resultar em neoplasias. Além disso, várias modificações ocorrem na proteína BRCA 1 em resposta ao dano do DNA, como um padrão de fosforilação diferente do que ocorre durante a transição das fases G1-S do ciclo celular. [8]

2.4 Alterações no BRCA 1 e BRCA 2

A diferenciação e a proliferação celular estão em total controle para atender necessidades que o organismo tem de funcionar. Qualquer alteração que tenha neste processo pode modificar a fisiologia de uma célula normal e conduzi-la ao desenvolvimento de um tumor. [8] Estudos mostram a evidência de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 que estão associados com as neoplasias de mama e de ovário. [11]

As mutações nestes genes são herdadas por padrão Mendeliano, gerando na prole 50% mutação parental. O risco de portadores com uma outra mutação é aumentado quando um membro da família já possui câncer de mama antes dos 35 anos. Se a mutação for identificada em algum membro da família, deve-se investigar outro membro da família que não foi diagnosticado com o câncer para ver a ocorrência de ser portador de mutação ou não, e também se possui risco aumentado para o desenvolvimento desta neoplasia. [10]

Os pacientes com mutação no BRCA1 apresentam menor tempo de sobrevida livre de doença e maior taxa de mortalidade. Os carcinomas associados a mutações no BRCA1 apresentam perfil fenotípico característico. São carcinomas pouco diferenciados, apresentam elevado grau nuclear e alta taxa proliferativa. O BRCA1 correlaciona-se inversamente com o grau histológico, mas não há relação com o acometimento de linfonodos ou outros parâmetros para prognósticos. [12]

2.5 Utilização dos marcadores no diagnóstico do CA

O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, BRCA1, foi analisado a partir da ligação envolvendo famílias com grande número de casos de câncer de mama, sendo caracterizado quatro anos mais tarde, em 1994. Já no ano seguinte, BRCA2, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi caracterizado e estudado. [8]

Mulheres com mutações no BRCA 1 apresentam 87% de chance de desenvolverem carcinoma de mama e acentuadamente um maior risco de desenvolverem carcinoma ovariano, cerca de 40% a 60% de probabilidade. Se viverem até os 70 anos, tem 65% de chances de desenvolverem um segundo carcinoma mamário. As mulheres que apresentam mutação no gene BRCA 2 possuem cerca de 85% de chances de desenvolverem um carcinoma de mama durante sua vida. ^[11] Contudo, essas mulheres apresentam menor risco de desenvolverem carcinoma ovariano, 10% a 20%, mas este gene está mais associado ao câncer de mama masculino. ^[6]

Outras neoplasias, como as de ovário, câncer de mama em homem, cólon, pâncreas, próstata e linfoma, também estão relacionados com alterações nos genes BRCA 1 e BRCA 2. ^[13]

2.6 Técnica para o diagnóstico precoce do câncer

Além do histórico familiar, há pesquisas que podem ser realizadas para sequenciar as regiões que codificam os genes BRCA para ver se há mutações. A identificação dessas mutações pode ser por duas técnicas: 1) sequenciar os exons codificadores destes genes e comparar essa sequência com a sequência de referência; e 2) fazer o rastreamento de mutações através da técnica Multiplex Ligation Probe- dependent Amplification (MLPA). ^[14]

Atualmente, utiliza-se também a PET/CT com a utilização de glicose que é o exame de tomografia com emissão de pósitrons que funde as imagens anatômicas com imagens metabólicas através da injeção do marcador fluorodesoxiglicose. Esse equipamento é útil para fazer o estadiamento, a distinção de tumores malignos de benignos e avaliação precoce e tardia da resposta à terapia. Apesar de ter alto custo, está sendo bem utilizada para complementar os exames de imagem. ^[15]

Alguns ensaios são usados na avaliação dos genes. Oncotype DX[®] tem a função de avaliar a expressão de 21 genes no tecido mamário, seja parafinado ou fresco, utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real. Já o MammaPrint usa a tecnologia dos microarranjos gênicos, com análise da expressão de 70 genes, fornecendo resultados em dois perfis: 1) alto risco (taxas elevadas para chances de metástase), 2) baixo risco (menores taxas para metástase). Ainda, tem-se o exame

anatomopatológico realizado pelo patologista ao microscópio utilizando marcadores genéticos complementares para definir quais são os subtipos tumorais existentes. [16]

A imunohistoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER) e HER2 permitem a classificação molecular do câncer de mama nos subtipos Luminal A (RE+, RP+ou-, HER2+ou), Luminal B (RE+, RP+, HER2+), predomínio HER2 (RE-, RP-, HER2+) e no subtipo Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2-), esses tipos de marcadores são usados tanto no diagnóstico, prognóstico e no tratamento usados no prognóstico e no tratamento complementar à cirurgia. [17]

2.7 Novas perspectivas/tecnologias para o câncer

Em alguns casos de populações específicas que têm fatores de risco, o estudo é mais direcionado, tornando-se mais rápido e fácil o diagnóstico. No entanto, algumas pessoas têm uma distribuição geográfica distinta, tornando-se mais difícil de localizar a doença. Além disso, a industrialização e novos hábitos alimentares mostraram contribuir para o aumento do câncer. [18]

A identificação dos portadores é importante, já que o aumento da sobrevivência, a mastectomia profilática e a ooforectomia podem reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao câncer. [6] O risco de CA de mama por mutação nos genes BRCA 1 e 2 aumenta de acordo com o parentesco, principalmente de primeiro grau. Dessa forma, o mapeamento genético seria uma forma de antecipar a doença e ter um tratamento precoce. Pacientes que possuem o resultado do mapeamento negativo para estes genes, possuem o mesmo risco de desenvolverem a doença que uma pessoa sem histórico familiar. [14] As técnicas estão cada vez mais inovadoras para detectar as mutações, mas ainda estão diretamente ligadas a uma equipe bem qualificada, além da tecnologia. Pensa-se, hoje, em um tratamento individualizado, para isso o diagnóstico precoce é imprescindível, e assim, ter um controle de morbidade e mortalidade por esse câncer. [16]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do observado, conclui-se que os genes BRCA 1 e BRCA 2 têm influência direta no aparecimento dos cânceres, visto que têm controle no ciclo celular e relação direta no aparecimento hereditário. Sendo assim podem ser utilizados como marcadores no diagnóstico do câncer de mama.

O aparecimento desses genes em cânceres como mama, ovário e pâncreas torna-se necessário uma maior pesquisa sobre eles, principalmente por um grande número de descobertas desses cânceres no mundo. Dessa forma, um diagnóstico precoce é imprescindível para que possa ter um tratamento em tempo adequado de sobrevivência e que diminua a mortalidade por essas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. O que é [Internet]. 2019 Abril; 03 Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>.
2. Hospital de Câncer de Barretos. Prevenção do câncer de mama. [Internet]. 2015 Nov; 13. Disponível em: <https://www.hcancerbarretos.com.br/cancer-de-mama>
3. GUENDELMANN, RAK. O que é metástase? [Internet]. 2016 Ago; 15 Disponível em: <https://www.einstein.br/noticias/noticia/o-que-e-metastase>.
4. EISENBERG ALA; Koifan S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão de literatura). Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2001; 47(4): 377-88. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_47/v04/pdf/artigo1.pdf
5. MINISTÉRIO da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2006 – Incidência de câncer no Brasil. Conselho Regional de Medicina do Estado da Paraíba [Internet]. 2005 mar. Disponível em: http://www.crm-pb.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=21859:estimativa-2006-incidencia-de-cancer-no-brasil&catid=46:artigos&Itemid=483
6. KUMAR, V; Abbas AK; Fausto N; Aster JC. Robbins & Cotran Patologia: Bases patológicas das doenças. 9º edição. Ed. Saunders Elsevier; 2016.
7. OPENSTAX. The cell cycles. OpenStaxCnx Biology [periódico online]. 2012 ago. Disponível em: <https://pt.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/mitosis/a/cell-cycle-phases>
8. AMENDOLA LCB; Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2005; 51(4): 325-330. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf
9. FOLGUEIRA MAAK, Brentani MM. Câncer de Mama. Oncologia Molecular. 2004
10. PAULA LB, Santos RS, Lima PS, et. al. Os genes BRCA 1 e BRCA 2 e suas relações genéticas na predisposição aos carcinomas mamários hereditários e esporádicos. Revista PUC Goiás [Internet]. 2010 nov/dez; v. 37, n. 11/12. Disponível em: <http://revistas.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/viewFile/1898/1192>

11. ALVARENGA M, Cotta AC, Dufloth RM, et. al. Contribuição do patologista cirúrgico para o diagnóstico das síndromes do câncer hereditário e avaliação dos tratamentos cirúrgicos profiláticos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2003 set; v. 39, n. 2. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpml/v39n2/i6363.pdf>
12. SILVA AR, Garcia SB, Chahud F, et. al. Impacto prognóstico da expressão imuno-histoquímica do BRCA1 nos carcinomas mamários esporádicos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2005 jun; v. 41, n. 3. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/jbpml/v41n3/atov41n3.pdf>
13. VIEIRA SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, et. al. *Oncologia básica*. 1ª edição. Fundação Quixote; 2012.
14. RIBEIRO BM, Benevenuti MA, Alves NKR, et. al. Genes BRCA nas neoplasias mamárias. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR* [Internet]. 2015 set/nov; V.12, n.3. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20151102_175955.pdf
15. GUARNIERI F, Martins HA. Estudo sobre a utilização do exame PET/CT no estadiamento de câncer ovariano. *Anais Eletrônico IX EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica UniCesumar* [Internet]. 2015 nov; n. 9, p. 4-8. Disponível em: http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2015/anais/fabiane_guarnieri.pdf
16. COELHO AS, Santos MAS, Caetano RI, et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>.
17. DUFLOTH RM. *Carcinoma de mama hereditário em mulheres brasileiras: mutações dos genes brca1 e brca2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de tissue microarray*. 2004. [dissertação]. Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2004
18. MINISTÉRIO da Saúde. *Abordagens Básicas para o controle do câncer* [Internet]. 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf
19. SEGALI SL, Bittelbrunn AC, Biazús JV, et al. *Genética e câncer de mama*. *Revista HCPA* 2001;21(2):191-197. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/163838>
20. DUFLOTH RM. *Carcinoma de mama hereditário em mulheres brasileiras: mutações dos genes brca1 e brca2, polimorfismos dos genes de reparo do DNA e caracterização imunoistoquímica pela técnica de tissue microarray*. 2004. [dissertação]. Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2004.
21. FELICIO PS. *Caracterização genética e epigenética do gene BRCA 1 em mulheres brasileiras em risco para câncer de mama hereditário*. 2015 [dissertação]. Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos; 2015.

22. MAGDA C.B. Gomes MM. Costa RV, et al. Prevalência da mutação BRCA₁ e BRCA₂ em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil [Internet]. 2011. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 8, n 27. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/27/artigo3.pdf>
23. FILHO GB. Bogliolo Patologia Geral. 6^a edição. Ed Guanabara Koogan; 2018.
24. RUBIN E. Patologia: Bases Clínico Patológicas em Medicina. 4^a edição. Ed. Guanabara Koogan; 2006.