

**A.C. CAMARGO CANCER CENTER
FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE**

MILENA DE FREITAS RODRIGUES

**SÍNDROMES GENÉTICAS HEREDITÁRIAS EM PACIENTES COM SEGUNDO
CÂNCER PRIMÁRIO DE MAMA**

Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção de Título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Oncologia
Orientadora: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga
Coorientadora: Dra. Maria Paula Curado

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues , Milena .

Síndromes Genéticas Hereditárias em pacientes com segundo câncer primário da mama. / Milena Rodrigues . São Paulo, 2025.

74f.

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.**

Orientador: Maria Nirvana da Cruz Formiga .

1. Câncer de mama , 2. Síndrome de predisposição ao câncer de mama, 3. Câncer de mama bilateral

CDU 616

Milena de Freitas Rodrigues

**SÍNDROMES GENÉTICAS HEREDITÁRIAS EM PACIENTES COM SEGUNDO
CÂNCER PRIMÁRIO DE MAMA**

Aprovado em 07/12/2023

Banca Examinadora

Orientadora: Dr^a. Maria Nirvana da Cruz Formiga

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Coorientadora: Dr^a. Maria Paula Curado

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr^o. Benedito Mauro Rossi

Instituição: Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Membro da banca: Dr^o. Diogo Cordeiro de Queiroz Soares

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr^a. Fabiana Baroni Makdissi

Instituição: Fundação Antônio Prudente

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.” Madre Teresa de Calcutá

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pacientes oncológicas e suas famílias...
simbolizando o acolhimento, carinho e respeito por cada trajetória vivida.

AGRADECIMENTOS

As próximas páginas deste trabalho se resumem a conquista de um grande sonho realizado e agradeço a Deus por não me deixar fraquejar diante das dificuldades, por sempre cuidar de mim e me cercar de pessoas que me fazem sentir amada e querida.

Agradeço aos meus pais (Almerinda e Miguel), por estarem sempre ao meu lado, tornando minha realidade diferente da deles através dos estudos e da educação.

Ao meu irmão Rafael por ser tão leve nossa parceria, companheirismo e pelas palavras de incentivo.

Ao meu esposo Adriano que nunca me deixou sem uma palavra de ânimo e incentivo para continuar com esta pesquisa, agradeço por compreender os finais de semana ensolarados que passei desenvolvendo este trabalho.

Agradeço a minha orientadora Dra. Maria Nirvana e coorientadora Dra. Maria Paula, vocês não imaginam o quanto as admiro e o quanto vocês inspiram outras mulheres.

Ao grupo da Oncogenética e da Epidemiologia do Câncer do A.C. Camargo, como aprendi com vocês estes últimos anos em nossas reuniões semanais, em especial ao Matheus de Abreu.

Agradeço a equipe de estatísticos, Data manager, biblioteca e ensino do A.C. Camargo Cancer Center, por toda a dedicação, reuniões e ensinamentos para a construção desta pesquisa, em especial a Gabriela.

Gostaria de agradecer também a equipe do CIPE, em especial a Dra. Dirce Maria Carraro, a Dra. Giovanna Tardin Torrezan e a Dra. Karina Miranda Santiago pelo apoio no cruzamento dos dados.

À equipe da quimioterapia pediátrica pela compreensão e paciência que sempre tiveram comigo.

Aos meus amigos, especialmente a Ariane Rocha, David Siqueira, Jéssica Raniero e a Tainá Meneses pelo incentivo no início desta jornada.

E em especial, agradeço ao A.C. Camargo Cancer Center pela grande oportunidade de contribuir com a pesquisa no Brasil.

RESUMO

Rodrigues MF. **Síndromes Genéticas Hereditárias em pacientes com segundo câncer primário da mama.** [Dissertação] São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introdução: Estima-se que o câncer de mama hereditário represente 5 a 10% dos casos de câncer de mama, sendo associado a variantes germinativas em genes de predisposição a câncer, com risco maior de desenvolver tumores em idades mais jovens que a população em geral. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são os mais frequentes nos casos de câncer de mama hereditário, para os quais já existem evidências bem definidas do risco aumentado de desenvolvimento de um segundo tumor primário e quanto às medidas de rastreamento, além de quimioprevenção e cirurgias redutoras de risco. No entanto, para outros genes, principalmente genes de moderada e baixa penetrância para câncer de mama há menos dados do real risco de segundo tumor de mama, assim como estratégias de rastreamento. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico-patológico, epidemiológico e familiar de pacientes com dois tumores primário de mama. **Materiais e Métodos:** Estudo do tipo coorte, retrospectivo, descritivo, com dados obtidos de prontuário eletrônico de pacientes do sexo feminino que desenvolveram segundo tumor de mama, em qualquer idade, tratadas e/ou acompanhadas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020. **Resultados:** Foram identificadas 648 pacientes no período avaliado e destas 220 (34%) realizaram o teste genético germinativo após avaliação Oncogenética, com achado de 23,2% (51/220) de variantes patogênicas (VP) ou provavelmente patogênicas (VPP) em genes de predisposição ao câncer. Foi observado que 45,1% das variantes encontradas eram nos genes *BRCA1/2*. Demais variantes foram encontradas nos seguintes genes: *TP53* (21,6%; 11/51), *CHEK2* (13,7%; 7/51), seguidos do gene *ATM* (7,8%; 4/51), e menos frequentemente, *RAD51D*, *MUTYH*, *BLM*, *BARD1*, *PMS2*, *PTEN*, presentes em uma paciente cada (2%; 1/51). **Conclusão:** Entre as pacientes com VP/VPP o desenvolvimento do primeiro tumor foi em idade mais jovem do que as pacientes sem alteração genética, 43,1% (40-50 anos) com uma mediana de idade de 45 anos. Em relação ao subtipo molecular, o luminal foi o de maior detecção entre as pacientes portadoras de VP/VPP, principalmente em genes não *BRCA1/2* e o TNBC foi caracterizado somente em pacientes com variantes nesses genes.

Descritores: Câncer de Mama. Síndrome de Predisposição ao Câncer de Mama. Câncer de mama bilateral.

ABSTRACT

Rodrigues MF. **Hereditary genetic syndromes in patients with second primary breast cancer**. [Dissertação] São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introduction: About 5-10% of all breast cancer (BC) are hereditary, due to germline variants in predisposition cancer genes, usually with early onset breast cancer compared to general population. The most frequent genes linked to hereditary BC are *BRCA1* and *BRCA2*, where the second BC risk is known and the benefit of intensive surveillance and risk-reducing surgery are well-established. Nonetheless, other cancer susceptibility genes also confer an increased risk of a second breast tumor for carriers, and the risk of second breast tumor and its impact of screening management, mainly for moderate and low penetrance breast cancer genes, are unclear. **Objective:** To characterize the clinical-pathologic, epidemiological and family pattern of patients with second primary breast tumor in the context of Hereditary Cancer Predisposition Syndrome. **Materials and Methods:** a retrospective, descriptive cohort study of female patients who developed a second breast tumor treated and/or followed at A.C. Camargo Cancer Center, from 2000 to 2020. The study data were obtained from electronic medical records. **Results:** From 648 patients, 220 patients (34%) underwent germline genetic testing after Genetic Counseling and 51 (23.2%; 51/220) presented a pathogenic (PV) or likely-pathogenic (LP) variants in cancer genes. Most of these positive results occurred in *BRCA1/2* genes (45.1%). Other genes associated with positive results were *TP53* with (21.6%) and *CHEK2* (13.7%), followed by *ATM* (7.8%) and, less frequent, *RAD51C*, *MUTYH*, *BLM*, *BARD1*, *PMS2*, *PTEN* genes (2%). **Conclusion:** Patients with PV/LP variants developed their first tumor at a younger age than patients without genetic alterations, 43.1% (40-50 years) with a median age of 45 years. Regarding the molecular subtype, luminal was the most frequent subtype viewed among patients with PV or LP variants, mainly in non-*BRCA1/2* genes, and TNBC was observed only in *BRCA*-positive patients.

Keywords: Breast Cancer, Breast Cancer Predisposition Syndrome, Bilateral breast cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma do estudo.....	34
Figura 2 Alteração do subtipo molecular entre o primeiro e o segundo tumor primário de mama.....	49
Figura 3 Subtipo molecular associado a variantes germinativas no gene <i>BRCA1/2</i> - Dados referente ao primeiro tumor – n = 23.....	50
Figura 4 Distribuição de variantes germinativas de acordo com o subtipo molecular: Luminal – n = 43 - Dados referente ao segundo tumor.....	51
Figura 5. Sobrevida global de pacientes com e sem variantes germinativas.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Critérios de classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama.....	16
Tabela 2	Critérios Clínicos da NCCN para realização de pesquisa de mutações nos genes <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	20
Tabela 3	Critérios de Chompret versão 2015.....	23
Tabela 4	Critérios clínicos da Síndrome de Cowden.....	24
Tabela 5	Critérios clínicos Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário.....	26
Tabela 6	Critérios clínicos Síndrome de Peutz-Jeghers.....	27
Tabela 7	Características socio/demográficas e clínicas das pacientes (n=648)	37
Tabela 8	Características clínicas e patológicas das pacientes (n=648)	39
Tabela 9	Características familiares e genéticas das pacientes (n=648)	41
Tabela 10	Características socio/demográficas e clínicas das pacientes (n=220)	42
Tabela 11	Características clínicas e patológicas das pacientes (n=220)	44
Tabela 12	Características familiares e genéticas das pacientes (n=220)	45
Tabela 13	Proporções das variantes germinativas com a penetrância do gene entre as pacientes testadas com exame genético germinativo.....	48

Tabela 14	Penetrância do gene e variação do subtipo molecular do primeiro para o segundo tumor primário da mama.....	49
Tabela 15	Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) na população do estudo – (univariada)	53
Tabela 16	Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) na população do estudo – (multivariada)	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACMG – *American College of Medical Genetics*

ADR – Carcinoma Adrenocortical

AIOM – Associação Italiana de Oncologia Médica

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

ASCO – *American Society of Medical Oncology*

BC – *Breast Cancer*

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

HBOC – *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*

HER2 – Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IMC – Índice de Massa Corpórea

GH – Grau Histológico

LFS - Síndrome de Li-Fraumeni

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

RE – Receptor de Estrógeno

RP – Receptor de Progesterona

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

SIR – Taxa de incidência padronizada

SLF – Síndrome de Li-Fraumeni

SPHC – Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TNBC – Câncer de Mama Triplo Negativo

VUS – *Variant of uncertain significance*

VP – Variante Patogênica

VPP – Variante Provavelmente Patogênica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.2 Epidemiologia do Câncer de mama.....	15
1.3 Câncer de mama.....	15
1.4 Etiologia do câncer e síndromes de câncer de mama hereditário.....	17
1.5 Genes de alta penetrância para câncer de mama.....	18
1.6 Genes de média penetrância para câncer de mama.....	28
1.7 Genes de baixa penetrância para câncer de mama.....	30
 2 JUSTIFICATIVA.....	 31
 3 OBJETIVOS.....	 32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos	32
 4 MÉTODOS.....	 33
4.1 Desenho do estudo.....	33
4.2 Critérios de inclusão.....	33
4.3 Critérios de exclusão.....	33
4.4 Fluxograma do estudo.....	34
4.5 Variáveis de interesse	35
4.6 Análise dos dados.....	36
4.7 Aspectos éticos.....	36
 5 RESULTADOS.....	 37

6 DISCUSSÃO.....	55
7 CONCLUSÃO	58
8 REFERÊNCIAS.....	59

ANEXOS

Anexo A Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo B Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Anexo C Protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo Cancer Center para referência ao oncogeneticista.

Anexo D (Certificado apresentado *Brazilian Breast Cancer Symposium*).

1 INTRODUÇÃO

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e sua prevenção, reabilitação e cura se tornaram problemas complexos para saúde pública, tanto no Brasil como no mundo, e sua incidência cresce a cada ano (Bray, 2021; Soerjomataram, 2021; Ministério da Saúde, 2023).

Em 2020, o câncer de mama ultrapassou a estimativa do câncer de pulmão e foi considerado o tumor mais incidente e uma das principais causas de morte em mulheres em vários países do mundo (*International Agency for Research on Cancer - IARC* 2022). Neste mesmo ano, houve uma incidência de 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama no âmbito mundial, que representou uma taxa de 11,7%, ficando à frente dos casos de câncer de pulmão, representada por uma taxa de 11,4% (Sung et al. 2021).

Para o Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima para o triênio de 2023 a 2025, aproximadamente 704 mil novos casos incidentes de câncer (exceto o tipo pele não melanoma), estimando a incidência de 74.000 mil (30,1%) por ano de novos casos de câncer de mama entre as mulheres. (Ministério da Saúde, 2023).

1.3 CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença multifatorial, sendo os principais fatores de risco a serem considerados: o sexo feminino e o envelhecimento, além de outros fatores como: primeira gestação acima dos 35 anos de idade, amamentação, menarca precoce e menopausa tardia, história familiar de câncer de mama e/ou ovário, tratamento do primeiro tumor, fatores genéticos, *status* do receptor hormonal, obesidade, consumo de bebidas alcóolicas, inatividade física e exposições frequentes a radiações ionizantes (Sun YS, 2017; Bray et al. 2018; Coelho et al. 2018; Sung et al. 2021; Ministério da Saúde, 2023).

A neoplasia da mama é caracterizada como uma doença heterogênea, de diversos subtipos histopatológicos, respostas terapêuticas variáveis e evoluções clínicas diferentes.

Tabela 1 - Critérios de classificação dos subtipos moleculares de câncer de mama de acordo com perfil de imuno-histoquímica:

SUBTIPO	RE	PR	HER2	Ki-67
Luminal A 20%	+	+	-	<
Luminal B	+	+/-	+/-	> 20%
HER2+ > 30%	-	-	-	+
TNBC Indiferente	-	-	-	-

Fonte: Adaptado de Orrantia-Borunda (2022).

Legenda: RE: Receptor de Estrógeno, RP: Receptor de Progesterona, HER2: Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, TNBC: Câncer de mama triplo negativo.

O segundo tumor primário de mama, principalmente o câncer de mama bilateral tem uma incidência mais rara entre as mulheres, estima-se que pacientes com um primeiro câncer primário têm um risco aumentado de 2 a 6 vezes de desenvolver câncer de mama contralateral em comparação com o risco na população geral, e sendo esse risco maior quando são portadoras de SPHC, quando possuem histórico de câncer de mama familiar ou o aparecimento do primeiro tumor em idade mais jovem (Chen et al, 1999). O segundo tumor primário de mama pode ser classificado como sincrônico ou metacrônico, e o tempo de desenvolvimento para este segundo tumor é definido de maneira variável conforme a literatura, sendo mais utilizado o conceito para câncer de mama sincrônico aquele cujo segundo primário foi diagnosticado simultâneo ou em até seis meses após o primeiro tumor e metacrônico, seis meses após o diagnóstico do primeiro tumor (Khalil et al. 2016).

Rocha 2022, analisou retrospectivamente de 2000 a 2015, 375 (3,24%) pacientes que desenvolveram um segundo carcinoma primário de mama. Esse estudo demonstrou que a sobrevida global em cinco anos em mulheres com segundo câncer primário sincrônico foi de 86,5% e metacrônico 82,1%, e a sobrevida global em dez anos foi de 69% tanto para sincrônico como metacrônico, não havendo diferença significativa no âmbito da sobrevida global nesta coorte.

Cada vez mais pesquisas demonstram um aumento no número de pacientes que apresentam múltiplos tumores primários, de diferentes subtipos histológicos, em sítios distintos

ou no mesmo sítio, sincrônico ou metacrônico, podendo atribuir aos avanços tecnológicos para descobertas de tumores, ao tratamento inicial do primeiro câncer e ao aumento da sobrevivência dos pacientes. Uma série com 53 pacientes, de ambos os sexos diagnosticados com múltiplos tumores primários, 48% desenvolveram os tumores sincrônicos, sendo a mama e o endométrio os locais mais comuns ao diagnóstico, e 52% dos tumores foram metacrônicos, tendo os locais mais diagnosticados a mama e o câncer colorretal. (Elemam et al. 2020).

Estudos demonstram que a incidência de um segundo câncer de mama é recorrente entre as pacientes diagnosticadas, principalmente quanto mais jovens ao diagnóstico do primeiro tumor. Um estudo de coorte retrospectivo, com 584.965 indivíduos, com acompanhamento de 25 anos, demonstra que as mulheres abaixo dos 50 anos apresentaram SIR (taxa de incidência padronizada) para desenvolvimento de um segundo tumor primário na mama contralateral de 3,36 (IC 95%: 3,26–3,47) e SIR de 1,73 (IC 95%: 1,70–1,77) para pacientes ≥ 50 anos (Allen et al. 2024).

1.4 ETIOLOGIA DO CÂNCER E SÍNDROMES DE CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

As etapas moleculares da carcinogênese não incapacitam as células acometidas, mas estas adquirem competências funcionais e ganham vantagens competitivas em relação as células sem alterações. Estas competências e habilidades de escapar do sistema imune, ter invasividade e capacidade de sobrevivência já foram bem estudadas e definidas, (Hanahan D e Weinberg AR, 2000), considerando-as como “Hallmarks of cancer” - marcas do câncer, desde o ano 2000. Esses “Hallmarks of cancer” compreendiam seis capacidades intrínsecas das células neoplásicas: autossuficiência para fatores de crescimento, insensibilidade a fatores inibitórios de crescimento, escape de apoptose, aumento do potencial proliferativo, estímulo à angiogênese, invasão tecidual e metástase. No ano de 2022 foram propostas mais duas capacidades adquiridas: reprogramar o metabolismo celular e evitar a destruição do sistema imunológico (Hanahan, 2022).

É sabido que a célula neoplásica adquire em meio as variações genômicas, diversas alterações identificadas em genes de diferentes funções celulares, entre eles incluem os proto-oncogenes, genes de reparo e genes supressores de tumor. Atualmente mais de 50 genes já identificados foram clonados, o que o torna capaz de se proliferar rapidamente, desenvolver,

além do poder de invasão em diferentes tecidos e órgãos (Cybulski et al. 2014; Hanahan, 2022; Ministério da Saúde, 2023).

Nas últimas décadas tem se vivenciado avanços tecnológicos não somente no sequenciamento de nova geração (NGS), mas também na área da transcriptômica, imunofenotipagem, perfil epigenético e análises de célula única, com isso há um ganho expressivo acerca do entendimento mais minucioso nas áreas da Genética Molecular, os testes germinativos estão cada vez mais presentes na prática clínica para detecção de portadores de variantes germinativas em pacientes sintomáticas ou assintomáticas que representam este risco mais aumentado do que a população em geral (Manole et al. 2020; Paixão et al. 2022).

É estimado que cerca de 5% a 10% das neoplasias de mama podem ser hereditárias, devido as alterações genéticas herdadas. Estas alterações germinativas, quando ocorrem em genes de alta e moderada penetrância, estão associadas às Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer (SPHC) e são heranças de caráter autossômico dominante, transmitidas de pais para prole, independente do sexo (Brown et al. 2020).

As SPHC são caracterizadas pelo desenvolvimento de tumores em idade mais jovem do que é demonstrado em estudos referentes a população em geral, incidência de múltiplos tumores primários não-relacionados em um mesmo indivíduo, tumores primários bilaterais em órgãos pares, tumores de histologia rara e multifocais, várias gerações de uma mesma família acometidas por muitos casos de câncer (Lindor et al. 2008)

1.5 GENES DE ALTA PENETRÂNCIA PARA CÂNCER DE MAMA

As alterações genéticas relacionadas ao câncer de mama que ocorrem nos genes de alta penetrância como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, que estão associados a síndrome HBOC, do inglês, *Hereditary Breast and Ovarian Cancer*, além dos genes *PTEN*, *STK11*, *PALB2*, *CDHI* e *TP53*, conferindo um risco relativamente maior do que cinco vezes o risco da população em geral. (Shiovitz e Corde 2015; Fitarelli-Kiehl et al. 2015). Considera-se o gene *PALB2* como gene de alta penetrância conforme estudos mais recentes (Yang et al. 2020; Rodriguez et al. 2024).

Variações germinativas em *BRCA1/2* explicam aproximadamente 20% dos casos hereditários de câncer de mama. As variantes germinativas em outros genes de alto risco como *PTEN*, *STK11* e *CDHI* são identificadas em < 1% das famílias com câncer de mama e geralmente estão associadas a síndromes mais raras de predisposição ao câncer (Síndrome de

Cowden - *PTEN*, Peutz-Jeghers - *STK11* e Câncer Gástrico Difuso Hereditário - *CDH1*) (Balmaña 2011). O gene *TP53* que está associado à Síndrome de Li-Fraumeni, é caracterizado pelo risco aumentado de câncer de mama em mulheres em idade mais jovens (Shiovitz e Corde 2015; Fitarelli-Kiehl et al. 2015).

As variantes patogênicas (VP) ou variantes provavelmente patogênicas (VPP) nesses genes levam a um risco aumentado de câncer nos pacientes portadores. Dentre os pacientes que realizam teste genético, há possibilidade de achados de VUS (*Variant of uncertain significance*) nos genes analisados. Estas são alterações ainda não classificadas nem como patogênicas/provavelmente patogênicas, nem tampouco como benignas/provavelmente benignas pelos critérios da ACMG (*American College of Medical Genetics*), sendo um desafio para o oncologista e oncogeneticista a avaliação de risco e o acompanhamento destas pacientes. A VUS é definida como uma alteração de uma sequência de nucleotídeos de DNA mostrando desfechos incertos em relação à perda de função da proteína correspondente ou ao risco potencial de desenvolver doenças. A prevalência de VUS varia de acordo com a ancestralidade, etnia e localização geográfica da população investigada, com taxa de incidência de 21% para indivíduos de origem afro-americana e de 5 a 6% para indivíduos de descendência europeia (Biswas, 2020).

Existem critérios clínicos para indicação de quais pacientes com câncer de mama devem realizar o teste genético para identificação da síndrome HBOC, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), publica anualmente e estão listados abaixo (NCCN v2 2025). As diretrizes da NCCN, assim como a ESMO (European Society for Medical Oncology) e a Associação Italiana de Oncologia Médica (AIOM), fornecem as mesmas recomendações quanto aos critérios de elegibilidade para sugestão e oferta do teste genético (Fenale, et al. 2020).

Tabela 2 - Critérios Clínicos da NCCN para realização de pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.

1. Paciente com diagnóstico de câncer de mama e 1 ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico de câncer de mama em uma idade jovem (≤ 50 anos), independentemente da história familiar
 - Câncer de mama triplo negativo em idade ≤ 60 anos ou doença bilateral com primeiro tumor em idade ≤ 50 anos
 - Ascendência judaica Ashkenazi sem histórico pessoal de câncer em qualquer idade
 - Múltiplos cânceres primários de mama (sincrônico ou metacrônico)
 - Indivíduos com câncer de ovário, pâncreas, próstata de alto risco ou com metástase ao diagnóstico ou câncer de mama masculino
 - Indivíduos com dois ou mais casos de tumores da síndrome HBOC ou com um familiar acometido por câncer de ovário ou mama $\leq$ dos 50 anos
 - Familiar com alteração genética conhecida
- ≥ 3 casos de câncer de mama ou próstata em qualquer grau de parentesco do mesmo lado da família, incluindo o paciente que desenvolveu o tumor
-

A síndrome HBOC é umas das síndromes mais conhecidas e pesquisadas, sendo identificada como doença genética de herança autossômica dominante, caracterizada pelo aumento do risco de câncer de mama, principalmente em idade jovem, câncer de mama bilateral e mama masculino, câncer de ovário em qualquer idade, assim como câncer de tubas uterinas, câncer de pâncreas e tumor primário do peritônio. Cerca de 2% dos cânceres de mama são associados por variantes germinativas detectadas em genes *BRCA1/2*, e nestas pacientes portadoras a estimativa de risco de câncer de mama ao longo da vida é de 57% para portadores de variantes em *BRCA1* e 49% para *BRCA2* (Makdissi e Achatz 2013, Bono 2021). Recomendações atuais da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), publicadas em 2024, reforçam que todas as pacientes com dois tumores de mama, ipsilateral ou contralateral, sem distinção da idade devem receber aconselhamento genético e teste genético. Para casos de um único tumor de mama, idade ao diagnóstico igual ou inferior a 65 anos é critério de testagem, mesmo sem história familiar (Bredrosian et al, JCO 2024).

Na HBOC, quando associado a variantes patogênicas no *BRCA1* e *BRCA2*, os genes perdem suas funções quando ocorre uma segunda mutação somática no outro alelo, sendo a primeira mutação germinativa (Coelho, 2018). Do ponto de vista histológico, aproximadamente 75% dos cânceres de mama com variante patogênica em *BRCA1* tendem a ser do imunofenótipo *basal-like*, com alto grau histológico e comumente não expressam o

receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), ou Her2/ *neu*, o chamado tumor triplo negativo e aproxima-se de 10% são cânceres medulares atípicos. Os tumores relacionados com o *BRCA2* assemelham-se mais aos tumores esporádicos, sendo assim o carcinoma ductal in situ (CDIS), esta morfologia é mais rara em portadores da variante patogênica *BRCA1*, porém é bastante comum em portadores de variantes patogênicas em *BRCA2* (Shiovitz e Corde 2015; Lee, Moon e Kim 2019).

O risco acumulado de desenvolver câncer de mama aos 80 anos em um estudo descrito por Kuchenbaecker et al. 2017, foi de 72% para portadores de variantes em *BRCA1* e 69% para portadores de variantes em *BRCA2*. Para o câncer de ovário, os riscos acumulados aos 80 anos foram de 44% para *BRCA1* e 17% para *BRCA2*. É importante ressaltar que o rastreamento eficaz ainda não existe para o câncer de ovário e que uma melhor identificação de indivíduos de alto risco proporcionará cuidados preventivos direcionados, diminuindo a incidência do câncer ginecológico e a mortalidade, ajudando a construir um sistema de saúde mais sustentável. Para população geral, sem VP/VPP confirmada, o risco de desenvolver um tumor mamário é de 4% na faixa etária de 50-64 anos e 7,2% entre as idades de 65-84 anos (Siegel, et al. 2024).

Mulheres portadoras de alterações nos genes supressores tumorais *BRCA1/BRCA2* apresentam risco vitalício e substancialmente elevado para o desenvolvimento do câncer de mama, um risco estimado de 50% a 85%, e de ovário um risco estimado durante a vida de 10% a 40% para portadoras de variantes em *BRCA1* e 10% a 20% para *BRCA2* (Shiovitz e Corde 2015).

As intervenções atuais disponíveis visam redução do risco de câncer em mulheres portadoras de variantes nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são bem definidas pela NCCN v.2.2025, incluindo rastreamento intensivo recomendando o auto-exame mensal das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico-radiológico semestral/anual iniciando aos 25 anos, entre os 25-29 anos, é preconizado a realização anual da ressonância magnética, com e sem contraste ou mamografia, caso a ressonância não esteja disponível, este início de rastreio pode ser individualizado de acordo com a história familiar de câncer, antes dos 30 anos (NCCN v2 2025).

Pelo alto risco de câncer de mama nas portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, medidas redutoras de risco tem mostrado impacto positivo para esta população. A realização da salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco está associada à redução de incidência de câncer de mama contralateral, como também na redução do risco em mais de 80% no câncer de ovário para as mulheres saudáveis com variantes em *BRCA1/2* assim como em

estudos observacionais, retrospectivos e prospectivos a mastectomia bilateral redutora de risco diminui a incidência do câncer de mama em 90% ou mais nestas pacientes e é capaz de estabelecer um ganho variável na expectativa de vida (Lee, Moon e Kim 2019; Franceschini et al. 2019).

Outra síndrome relacionada a câncer de mama hereditário é a Síndrome de Li-Fraumeni (LSF), caracterizada pela variante germinativa no gene *TP53*, onde os portadores da alteração genética, possuem maior risco de desenvolverem múltiplos cânceres primários em vários órgãos diferentes, como tumor de sistema nervoso central, sarcoma ósseo e de partes moles, leucemia, carcinoma de adrenal, câncer de mama. Esse risco aumentado de desenvolvimento de tumores ocorre desde os primeiros anos de vida até o final da vida adulta. É uma herança de caráter autossômico dominante e é considerada de alta penetrância, havendo protocolos de rastreamento e medidas redutoras de risco definidas para os portadores da síndrome, com impacto em sobrevida para os pacientes que realizam o rastreamento com efetividade. (Brown 2020; Huber-Keener 2022).

Assim como ocorre nos genes *BRCA1/2*, quando apresentam alterações genéticas, podem desenvolver outros tipos de tumores, o tumor mais incidente na idade adulta em mulheres, quando se trata da SLF é o câncer de mama, aproxima-se de 5% dos casos acometidos antes dos 30 anos de idade (Weitzel 2009). Um estudo realizado em 2015, demonstrou que câncer de mama feminino foi observado em 79% das pacientes, seguido pelo sarcoma de partes moles (27%), câncer de pulmão (8%) e o câncer de próstata (7%). Além disso, 31% das mulheres com alteração no *TP53* desenvolveram câncer de mama contralateral, e a maior parte delas diagnosticadas em até 4 anos de acompanhamento (Bougeard et al. 2015).

No Brasil, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, há uma maior incidência dos tumores relacionados a LSF devido a existência de uma variante, conhecida por ter um efeito fundador no país, a variante p.R337H no gene *TP53*. Em um estudo publicado em 2017, foi demonstrado que pacientes que possuem a variante fundadora brasileira tem 5,7 vezes mais probabilidade de desenvolver tumores do que os indivíduos sem alteração genética (Mastellaro, 2017).

Existem critérios clínicos para LSF que são utilizados como norteadores para indicação do teste genético e os mais utilizados são os critérios propostos por Chompret, com a última atualização em 2015 (Bougeard et al. 2015).

Tabela 3 - Critérios de Chompret versão 2015:

CRITÉRIOS DE CHOMPRET VERSÃO 2015	
Apresentação familiar	Probando com tumor pertencente ao espectro de tumores da LFS (sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor cerebral, câncer de mama pré-menopausa, ADR - carcinoma adrenocortical) antes dos 46 anos e pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau com um tumor da LFS (exceto câncer de mama se o probando tem câncer de mama) antes dos 56 anos ou com múltiplos tumores.
Múltiplos tumores primários	Probando com múltiplos tumores (exceto tumores múltiplos de mama), dois dos quais pertencentes ao espectro LFS e o primeiro diagnosticado antes dos 46 anos.
Tumores raros	Probando diagnosticado com ADR, tumor de plexo coróide ou rabdomiossarcoma embrionário subtipo anaplásico, independente da história familiar.
Câncer de mama em idade jovem	Câncer de mama diagnosticado antes dos 31 anos.

Fonte: Adaptado de Bougeard et al. (2015).

O rastreamento de câncer de mama das pacientes com LFS conforme orientações do NCCN se aproxima do recomendado para a Síndrome HBOC, para estas pacientes, é indicado o auto-exame das mamas a partir dos 18 anos, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 20 anos, ressonância magnética das mamas anual entre os 20 e 29 anos, mamografia e ressonância magnética das mamas anual entre 30 e 75 anos e é sugerido ofertar a mastectomia redutora de risco. Como a LFS está associada a outras neoplasias, é recomendado o manejo e o rastreamento de outros tipos de tumores como a ressonância magnética de corpo inteiro e crânio a cada 12 meses, colonoscopia e endoscopia digestiva alta a cada 2-3 anos, exame dermatológico anual e exames laboratoriais (NCCN v2 2025; Villani et al. 2016).

Outra síndrome de predisposição hereditária a Câncer de Mama é a Síndrome de Cowden, mais rara, de caráter autossômica dominante, relacionada a variações germinativas no gene *PTEN*. Os portadores desta síndrome têm risco aumentado de desenvolvimento do câncer de mama, endométrio, tireoide, colorretal, câncer renal e melanoma, assim como lesões benignas: lesões hamartomatosas, mucocutâneas benignas, triquilemomas cutâneos, macrocefalia e doença de Lhermitte-Duclos (Tan et al. 2012; Yehia 2023).

Um estudo prospectivo e multicêntrico publicado no ano de 2023 estimou um risco de 91% de pacientes desenvolverem câncer de mama ao longo da vida com a presença da variante no gene *PTEN*, um risco de 48% para o tumor de endométrio, 33% para o câncer de tireoide, para os cânceres renal e colorretal, 30% e 17% respectivamente (Yehia 2023).

Outro estudo retrospectivo de pacientes portadores da variação no gene *PTEN* em um Cancer Center brasileiro, demonstrou que 60% dos pacientes apresentaram câncer de mama, entre 31 e 58 anos, 60%, câncer de tireoide, 20%, neoplasia de endométrio e 20%, carcinoma colorretal (Sonagli 2020).

O diagnóstico clínico para Síndrome de Cowden é direcionado por critérios principais e menores, fazendo-se necessário a presença no probando de três ou mais critérios principais ou a existência de dois critérios principais e três menores (Pilarski et al. 2013).

Tabela 4 - Critérios clínicos da Síndrome de Cowden:

CRITÉRIOS PRINCIPAIS	CRITÉRIOS MENORES
*Câncer de mama. *Câncer de endométrio (epitelial). *Câncer de tireoide (folicular). * ≥ 3 Hamartomas gastrointestinais (incluindo ganglioneuromas, excluindo pólipos hiperplásicos). *Macrocefalia (≥ 97 percentis). *Doença de Lhermitte-Duclos (adulto). *Pigmentação macular da glândula do pênis. *Múltiplas lesões mucocutâneas: - ≥ 3 triquilemomas ou queratoses acraís; - ≥ 3 pits palmoplantares e/ou pápulas acraís hiperqueratóticas; - ≥ 3 neuromas mucocutâneos; - ≥ 3 papilomas orais.	*Transtorno do espectro autista. *Enzimas glicogênicas esofágicas (≥ 3 lesões). *Câncer de cólon. * ≥ 3 Lipomas (lipomatose subcutânea). *Deficiência intelectual. *Lesões estruturais da tireoide (adenoma, bócio multinodular). *Carcinoma de células renais. *Câncer de tireoide (papilífero e papilífero variante folicular). *Lipomatose testicular e anomalias vasculares.

Fonte: Adaptado de Pilarski et al. (2013).

No que se refere ao rastreamento do câncer de mama em pacientes portadoras da variante germinativa no gene *PTEN*, recomenda-se o auto-exame das mamas a partir do 18 anos de idade, exame clínico das mamas a cada 6-12 meses a partir dos 25 anos ou 5-10 anos antes do primeiro câncer de mama desenvolvido na família, é indicado rastreio anual com ressonância magnética das mamas e mamografia após os 30 anos ou 10 anos antes do primeiro câncer de mama acometido na família, pacientes acima de 75 anos o rastreamento é individualizado, a cirurgia redutora de risco da mama contralateral é aconselhado basear-se na história familiar (NCCN v2 2025; Tung et al. 2016).

Outro gene de alta penetrância para câncer de mama é o *CDH1*, associado a Síndrome do Câncer Gástrico e Difuso Hereditário, de caráter também autossômica dominante. Pacientes portadores desta síndrome possuem não somente o risco mais elevado de desenvolver o câncer gástrico difuso em idade muito jovem como o câncer de mama do subtipo lobular (Post et al. 2015; Blair et al. 2020). O risco cumulativo estimado de câncer gástrico para pacientes portadores da variante germinativa em *CDH1*, aos 80 anos, foi de 70% para o sexo masculino e 56% para o sexo feminino. E o risco de câncer de mama para mulheres portadoras é de 42% aos 80 anos (Hansford et al. 2015). Outro estudo demonstrou um risco cumulativo entre as mulheres de 39% a 52% para o câncer de mama do tipo histológico lobular (Kaurah et al. 2007).

O diagnóstico clínico da síndrome é baseado em critérios familiares e individuais para rastreamento e acompanhamento das pacientes (Blair et al. 2020). Não há indicação formal para cirurgia redutora de risco para câncer de mama, devendo-se ser individualizado de acordo com o histórico familiar. No entanto, recomenda-se iniciar rastreamento com mamografia e ressonância magnética das mamas aos 30 anos de idade (NCCN v2 2025; Tung et al. 2016).

Tabela 5 - Critérios clínicos da Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário:

CRITÉRIOS FAMILIARES*	CRITÉRIOS INDIVIDUAIS
* ≥ Dois casos de câncer gástrico na família, sem distinção da idade, com pelo menos um caso de câncer gástrico difuso.	* Câncer gástrico difuso < 50 anos de idade.
* ≥1 caso de câncer gástrico difuso em qualquer idade e ≥1 caso de câncer de mama lobular < 70 anos em diferentes membros da família.	* Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos de etnia Maori.
* ≥ 2 casos de câncer de mama lobular < 50 anos de idade.	* Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos com história pessoal ou familiar (1º grau) fissura labial/fenda palatina.
	* História de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular ambos diagnosticados < 70 anos.
	* Câncer de mama lobular bilateral, diagnosticada < 70 anos de idade.
	* Lesões estruturais da tireoide (adenoma, bócio multinodular).
	* Células gástricas <i>in situ</i> do anel de sinete e/ou disseminação pagetoide de células do anel de sinete em indivíduos < 50 anos.

Fonte: Adaptado de Tung et al. (2016)

Legenda: *Os membros da família devem ser parentes de 1º ou 2º grau.

É sugerido que o rastreamento seja realizado com mamografia anual e considerar a ressonância magnética das mamas a partir dos 30 anos de idade. O acompanhamento pode ser iniciado 5-10 anos antes do primeiro diagnóstico na família e a mastectomia redutora de risco pode ser discutida com as pacientes portadoras da síndrome e levar em consideração a história familiar (NCCN v2 2025).

A Síndrome de Peutz-Jeghers, também de origem autossômica dominante, é uma síndrome rara que está relacionada a variantes germinativas no gene *STK11*, um gene supressor tumoral, caracterizado pelo aumento de risco de desenvolver câncer de mama e ovário (não epitelial), múltiplos pólipos hamartomatosos gastrointestinais, pigmentação mucocutânea, cânceres gastrointestinais (Tomlinson et al. 1997; Zhang et al. 2017).

Estudo multicêntrico estimou o risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres portadoras da síndrome de Peutz-Jeghers em 8%, 13%, 31% e 45% nas idades de 40,

50, 60 e 70 anos, respectivamente (Hearle et al. 2006). As neoplasias mais frequentes para pacientes com a variante germinativa em *STK11* foram neoplasia colorretal, seguido por mama, intestino delgado, câncer gástrico e pâncreas, sendo que o risco relatado ao longo da vida para qualquer câncer variou entre 37% e 93% (Van Lier et al. 2010).

Como as outras síndromes mencionadas, a Síndrome de Peutz-Jeghers possui critérios definidos para rastreamento de pacientes com histórico familiar (Beggs et al. 2010).

Tabela 6 - Critérios clínicos Síndrome de Peutz-Jeghers:

CRITÉRIOS PRINCIPAIS

- 1 - Presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos confirmados histologicamente.
 - 2 - Presença de qualquer número de pólipos hamartomatosos em indivíduos com história familiar da síndrome.
 - 3 - Hiperpigmentação mucocutânea da boca, lábios, nariz, olhos, genitália ou dedos em indivíduo com história familiar da síndrome.
 - 4 - Presença de qualquer número de pólipos em indivíduos com hiperpigmentação mucocutânea característica.
-

Fonte: Adaptado de Beggs et al. (2010).

As recomendações do NCCN para o acompanhamento das pacientes portadoras da síndrome compreendem a realização anual da ressonância magnética das mamas, com ou sem contraste e mamografia a partir dos 30 anos de idade. A mastectomia redutora de risco pode ser considerada após discussão com a paciente, levando em consideração o histórico familiar (NCCN v2 2025).

O gene *PALB2* em alguns estudos já é considerado um gene de alta penetrância devido ao alto risco de câncer de mama para as portadoras de variantes germinativas, além de risco de outros tumores como câncer de pâncreas e ovário (Yang et al. 2020). Há também evidências na literatura de um elevado risco de câncer de mama contralateral para pacientes portadoras de VP/VPP em *PALB2* e, conferindo um risco relativo de 2,67 (95% IC=1,33-5,35) (Morra et al. 2023). Estudo posterior demonstrou que o risco para tumor contralateral ocorre quando as pacientes apresentam primeiro tumor de mama RE-negativo, sendo esse risco relativo de 2,9 (95% IC: 1,4-6,4) (Yadav et al. 2023). O gene *PALB2* foi associado a um alto risco de

desenvolver câncer de mama subtipo molecular TNBC, onde representa o risco maior que 5 x e superior a 20% de desenvolver um câncer de mama, de qualquer subtipo, ao longo da vida na população caucasiana (Shimelis et al. 2018).

A NCCN sugere realizar mamografia anual e considerar a ressonância magnética das mamas com ou sem contraste a partir dos 30 anos de idade, e discutir com as pacientes a realização de cirurgia redutora de risco, levando em consideração o histórico familiar (NCCN v2 2025).

Os genes *RAD51C*, *RAD51D* são classificados também como genes de alta penetrância, com funções no reparo do DNA pela via de recombinação homóloga, aumentando o risco para as portadoras de desenvolver câncer de mama e de ovário (Calvez-Kelm et al. 2012).

1.6 GENES DE MÉDIA PENETRÂNCIA PARA CÂNCER DE MAMA

Alguns genes de moderada penetrância, como *CHEK2*, *ATM* e *BARD1*, conferem um risco relativo de ≥ 2 e < 5 vezes de desenvolvimento do câncer de mama em relação a população em geral (Wendt, Margolin 2019).

O gene *CHEK2* é um gene supressor tumoral, além do câncer de mama, outros tumores estão associados com variantes germinativas nesse gene como cólon, tireoide e pulmão (Kurian et al. 2016).

A variante c.1100delC no gene *CHEK2* é a mais bem estudada e estudos demonstram que portadores desta variante apresentam um risco cumulativo de 37% até os 70 anos de desenvolver tumores na mama, porém estudos recentes evidenciam que três variantes pontuais no gene *CHEK2* (p.I157T, p.S428F e p.T476M) podem conferir um menor risco no desenvolvimento de tumores de mama (Weischer et al. 2008; Brittany 2022).

Para portadores de variantes germinativas no gene *CHEK2*, a história familiar, faz-se ainda muito mais importante no aconselhamento genético, uma vez que existem heterogeneidade de fenótipos, com algumas variantes sendo de baixa penetrância para desenvolvimento para tumores.

Dois importantes estudos publicado avaliaram o risco de pacientes portadoras de variantes germinativas no *CHEK2* desenvolverem um segundo tumor contralateral da mama, sendo $>1,9$ vezes e > 2 vezes em mulheres que desenvolveram o primeiro tumor apresentando RE positivo, no entanto, quando se tratava da variante c.1100delC foi conferido um risco de 1,7 vezes para câncer de mama contralateral. Em outro estudo do mesmo ano, também foi estimado

um risco de 2 vezes para desenvolver câncer de mama contralateral, independente do *status* de RE do primeiro tumor de mama; mas para portadores da variante c.1100delC, este risco aumentou para 2,43 vezes, também sem associação ao *status* do RE (Morra, Yadav 2023)

O NCCN recomenda que o rastreamento seja realizado com a mamografia anual a partir dos 40 anos e considerar a ressonância magnética com ou sem contraste entre os 30-35 anos de idade, para cirurgia redutora de risco é orientado o levantamento dos dados da história familiar de câncer de mama para entender o fenótipo associado a variante presente na família. (NCCN v2 2025).

O gene *ATM*, um gene de moderada penetrância que, além de risco para câncer de mama (quando em heterozigose), confere um risco aumentado para o desenvolvimento de outros tumores como cólon e pâncreas. Este gene quando apresenta variante em homozigose está associado a Síndrome Ataxia Telangiectasia, uma síndrome de caráter recessivo (Kurian et al. 2016). Para esta síndrome, estima-se que aos 80 anos, as portadoras tenham um risco de 60% para desenvolvimento do câncer de mama (Goldgar 2011).

O NCCN recomenda que o rastreamento seja realizado com a mamografia anual a partir dos 40 anos e considerar a ressonância magnética com ou sem contraste entre os 30-35 anos de idade, para mastectomia redutora de risco, devido as evidências insuficientes, é recomendado conduzir em conjunto com a paciente e avaliar o histórico com os dados de casos de câncer de mama na família (NCCN v2 2025).

O gene *BARD1* é caracterizado como um gene de moderada penetrância para câncer de mama, embora seu papel no risco de predisposição ao câncer de ovário não esteja bem definido. Uma função já esclarecida através das pesquisas é que há uma interação entre os genes *BRCA1* e *BARD1*, promovendo funções como genes supressores de tumor, operando no reparo de quebra de fita dupla e no início da apoptose (Couch et al. 2017; Weber-Lassalle 2019).

Um estudo publicado em 2018 com mais de dez mil pacientes que desenvolveram TNBC demonstrou uma associação significativa entre o gene *BARD1* e este subtipo molecular de câncer de mama. Mulheres portadoras de variante germinativa no gene *BARD1* tem um risco absoluto de 21% de desenvolver o TNBC ao longo da vida e um risco relativo de 5,92 (IC 95% = 3,36-10,27). Outro estudo demonstrou que pacientes portadoras de variante germinativa no gene *BARD1* manifestaram o fenótipo do câncer de mama em idade mais jovem no primeiro diagnóstico, uma média de idade de 42,3 anos, sendo a maioria dos tumores com receptores hormonais positivos. Estima-se um risco para portadoras abaixo dos 40 anos de idade de 12,04 vezes (IC 95%= 5,78-25,08) e 7,43 vezes (IC 95%= 4,26-12,98) acima de 50 anos (Shimelis et al. 2018; Weber-Lassalle 2019).

Conforme recomendações da NCCN, o acompanhamento das pacientes portadoras da variante genética é a realização da mamografia com a periodicidade anual a partir dos 40 anos. A idade para início da ressonância magnética de mamas deve ser avaliada, considerando fatores como idade, histórico familiar, densidade mamária e preferências da paciente, e a mastectomia redutora de risco não está indicada neste cenário. (NCCN v2 2025).

1.7 GENES DE BAIXA PENETRÂNCIA PARA CÂNCER DE MAMA

Existem outros genes que são classificados de baixa penetrância, atribuindo assim um risco inferior a 1,5 vezes o risco da população geral. Ainda é incerto o manejo destas pacientes, no que se refere ao rastreamento, recomendações para redução de risco e tratamento (Mavaddat et al. 2010)

Os genes classificados como de baixa penetrância para câncer de mama são: *BLM*, *MUTYH*, *PMS2*, *RAD51C*, *BRIP1*, *BAP1*, *CDK4*, entre outros.

O diagnóstico molecular das pacientes portadoras de SPHC é essencial para paciente, permitindo que essas portadoras sejam acompanhadas em programas de rastreamentos direcionados além de adoção de estratégias para diminuição de risco de novos tumores primários e em casos de neoplasias, a terapia possa ser decidida de forma personalizada. Assim como também é importante esse diagnóstico da síndrome para identificar familiares portadores do risco aumentado de câncer e propor medidas de rastreamento e redução de risco. (Amendola 2005).

2 JUSTIFICATIVA

As SPHC e os genes de predisposição ao câncer de mama possuem como característica o desenvolvimento de câncer de mama em idade mais jovem nas portadoras das variantes genéticas, no entanto há pouca evidência do risco real de um segundo tumor primário de mama para a maioria dos genes associados a essas síndromes hereditárias. A partir disso, esse estudo pretende identificar e caracterizar principais genes associados a pacientes com dois ou mais cânceres primários da mama, sincrônico ou metacrônico, em um câncer center brasileiro. O conhecimento dos principais genes associados a este risco, permitirá entender o manejo, individualizar o rastreamento, oferta de intervenções preventivas, testagem de familiares, assim como indicar medidas redutoras de risco em pacientes com risco aumentado para segundo tumor primário de mama.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Avaliar o perfil clínico-patológico, epidemiológico, familiar e genético de pacientes com dois tumores primários de mama.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Estabelecer o número de mulheres portadoras de VP/VPP na coorte com segundo tumor primário de mama;
- ✓ Analisar o subgrupo de pacientes com variantes germinativas;
- ✓ Associar o subtipo molecular de câncer de mama com as variantes genéticas;
- ✓ Estimar a sobrevida global das pacientes com carcinoma primário de mama com e sem variantes germinativas;
- ✓ Identificar fatores prognósticos associados ao risco de óbito.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo coorte, retrospectivo e descritivo, de base hospitalar, realizado no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020. Os dados clínicos coletados foram obtidos a partir do prontuário eletrônico TASY e H2TC, incluídos na plataforma online (REDCap).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

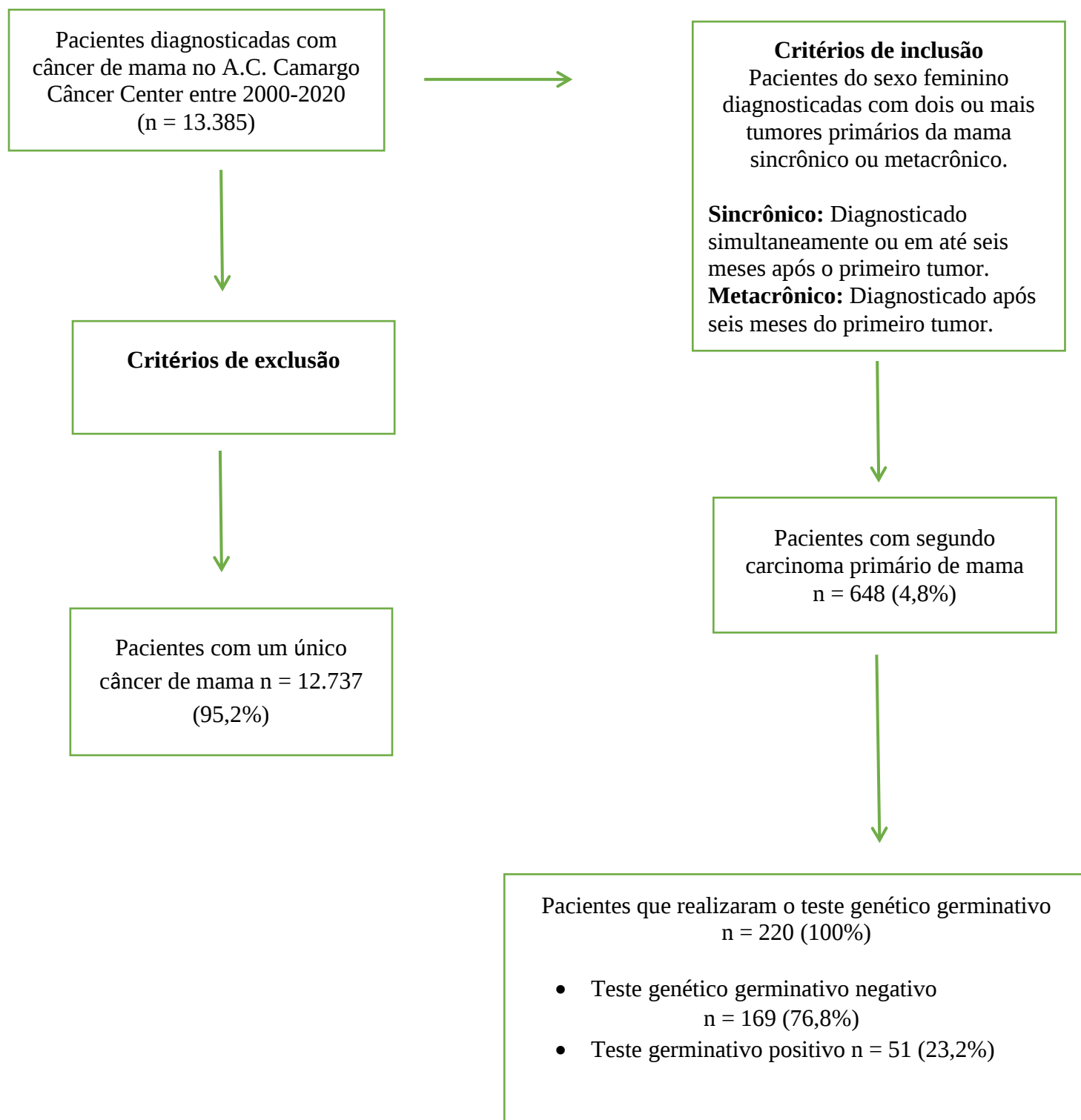
Foram incluídas pacientes do sexo feminino, diagnosticadas com um segundo tumor primário de mama sincrônico ou metacrônico identificadas pelo RHC (Registro Hospitalar de Câncer), tratadas no A.C.Camargo Cancer Center, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- A) Pacientes do sexo masculino.
- B) Pacientes com um único tumor de mama

4.4 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

Figura 1 – Fluxograma de identificação das pacientes com segundo tumor primário da mama e a realização do teste genético no A.C. Camargo Câncer Center de 2000 a 2020.



Fonte: Autoria própria

4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE

As variáveis analisadas neste estudo se referem a idade, estratificada em faixa etária (26-39 anos; 40-50; 51-9 anos e ≥ 60 anos), escolaridade categorizada (0-8; 9-12; <12 anos), categoria de atendimento (convênio; particular e SUS). O Índice de Massa Corpórea (IMC) para adultos foi categorizado em desnutrição ($< 16\text{Kg/m}^2$ IMC $< 18.5\text{Kg/m}^2$), eutrofia (≥ 18.5 IMC $< 24,9$ Kg/m²), sobrepeso (≥ 25 IMC $< 29,9$ Kg/m²), obesidade (≥ 30 IMC) (World Health Organization - WHO 2000). Para idosos acima de 65 anos, foram ponderados a desnutrição (< 23 Kg/m²), eutrofia (≥ 23 IMC < 28 Kg/m²), sobrepeso (≥ 28 IMC < 30 Kg/m²), obesidade (IMC > 30 Kg/m²) (Organización Panamericana de la Salud-OPAS, 2002).

Em relação ao estilo de vida, as variáveis tabagismo e etilismo foram categorizadas em sim e não. O *status* de menopausa, filhos, acompanhamento no ambulatório da Oncogenética, realização de teste genético, VP/PP confirmada (campo aberto para especificar o gene, em caso de teste positivo), histórico de outros tumores primários (campo aberto para especificar em que local foi desenvolvido os tumores primários, exceto o de mama), síndrome hereditária de predisposição ao câncer de mama (campo aberto para especificar a síndrome), também foram categorizadas em sim e não, o número de filhos foram agrupados (1-2; ≥ 3 filhos). O histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário (familiar de 1º grau; 2º-3º grau) e o histórico familiar de outros tumores, exceto mama e ovário.

A característica do tumor (sincrônico; metacrônico), neste estudo empregamos a definição: os tumores sincrônicos o intervalo a ser considerado foi de tumores simultâneos ou de seis a 12 meses do primeiro diagnóstico e para os tumores metacrônicos, de um ano a cinco anos do primeiro diagnóstico, o estadiamento clínico e patológico foi descrito segundo o AJCC Cancer Staging Manual: Os casos diagnosticados até 2005 – TNM 5ª edição, os casos de 2006 a 2013 – TNM 6ª edição, a partir de 2014 – TNM 7ª edição, e após 2016 – TNM 8ª edição (Amin et al. 2017, Giuliano et al. 2018) , o grau histológico (G1; G2; G3; GX não descrito (G0)) e o estadiamento clínico (*in situ*; EC I; EC II; EC III; EC IV).

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva foi realizada por meio da frequência absoluta (n) e relativa (%) de todas as variáveis qualitativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão, máximo e mínimo) forma calculadas para as variáveis quantitativas.

O teste do Qui-Quadrado ou teste de exato de Fisher foi utilizado para verificar as associações entre as variáveis qualitativas e a variável resposta.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para testar as associações com variáveis numéricas e o desfecho.

A análise de sobrevida foi calculada pelo modelo de Kaplan-Meier e teste de Log-Rank para verificar a diferença no tempo de sobrevida entre os grupos das variáveis.

A regressão de Cox univariada e multivariada, considerando o p-valor <0.2 com critério de inclusão no modelo multivariado.

As análises foram executadas com o auxílio do Software SPSS v.29, com um nível de significância preconizada de 5% ($p<0.05$).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, sendo aprovado no dia 07/12/2023, nº registro - 3383/23, inscrito na Plataforma Brasil, segundo a Resolução do Ministério da Saúde nº 466/12 (Anexo 1).

Foi apresentado o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) impresso do estudo às pacientes ainda em seguimento, no momento que comparecia ao hospital para alguma consulta ou exames de acompanhamento, ou via e-mail, enviando uma modalidade do termo on-line, onde podiam, caso aceitassem participar da pesquisa, assinar de maneira digital. As pacientes foram previamente contactadas via telefone para informá-las sobre o envio do e-mail e de sua procedência. Foi solicitado ao CEP a dispensa da aplicação do TCLE nos seguintes casos: para pacientes que foram a óbito, pacientes com perda de seguimento no serviço, pacientes do Sistema Único de Saúde que tiveram alta do serviço devido término do tratamento oncológico, ou aqueles que não for possível contato após três tentativas (Anexo 2).

5 RESULTADOS

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2020, conforme o RHC do Observatório do Câncer do A.C. Camargo Câncer Center foram tratadas 13.385 pacientes com câncer de mama, destas 648 (4,8%) foram diagnosticadas com segundo tumor primário da mama.

Em relação à idade ao primeiro diagnóstico 250 (38,6%) das pacientes tinham 60 anos ou mais, com uma média de idade de 56,28 e uma mediana de 55 anos (variando entre 26 a 91 anos). O tempo médio de seguimento foi de 139 meses. Referente ao *status* de menopausa, 251 (39,8%) das pacientes desenvolveram o tumor na pré-menopausa. Do total das pacientes, 149 (24,4%) eram nulíparas (Tabela 7).

Tabela 7 - Características sociodemográficas, estilo de vida e clínicas das pacientes com segundo tumor primário de mama diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

Variáveis	n=648
Faixa etária*	
20 - 29 anos	9(1,4%)
30 - 39 anos	47(7,3%)
40-49 anos	157 (24,2%)
50 - 59 anos	185(28,5%)
≥ 60 anos	250(38,6%)
Categoria de Atendimento	
Convênio	531(81,9%)
SUS	101(15,6%)
Particular	9(1,4%)
Sem informação	7(1,1%)
Escolaridade	
Ens. Fundamental Incompleto	35(5,6%)
Ens. Fundamental Completo	28(4,3%)
Ensino Médio	97(15%)
Superior	203(31,4%)
Ignorada	28(43,7%)

Legenda: * Idade do desenvolvimento do primeiro tumor.

Cont./ Tabela 7

Variáveis	n=648
Índice de massa corpórea	
Desnutrição	34(5,2%)
Eutrofia	282(43,5%)
Sobrepeso	167(25,8%)
Obesidade	146(22,5%)
Sem informação	19(2,9%)
Menopausa	
Não	251(38,7%)
Sim	380(58,6%)
Sem informação	17(2,7%)
Filhos	
Não	149(23%)
Sim	461(71%)
Sem informação	38(6%)
Quantidade de filhos	
1 e 2	311(48%)
2, 3 ou mais	115(17,8%)
Sem informação	222(34,2%)
Tabagista	
Não	564(87%)
Sim	65(10%)
Sem informação	19(3%)
Etilista	
Não	569(87,8%)
Sim	60(9,2%)
Sem informação	19(3%)

Fonte: Autoria própria

A histologia mais frequente do segundo câncer primário de mama foi o carcinoma invasivo lobular 361 (55,7%). Os estadiamentos clínicos *in situ* e I foram os mais frequentes 179 (27,6%) e 245 (37,8%) na mesma ordem mencionada. O subtipo molecular luminal (A e B) representaram 491 (75,8%) de todos os casos de segundo tumor primário. A cirurgia foi o tratamento mais realizado entre as pacientes com 91,7%. Quando investigado outro tumor primário exceto na mama 111(17,1%) desenvolveram câncer em outra localização. O segundo tumor primário da mama se desenvolveu de maneira sincrônica em sua maioria 434 (67%) (Tabela 8).

Tabela 8 - Características clínicas e patológicas das pacientes com segundo tumor primário de mama diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

Variáveis	n=648
Morfologia	
Carcinoma Invasivo Lobular	361 (55,7%)
Carcinoma Invasivo Ductal	178 (27,5%)
Carcinoma In Situ (Não Invasivo)	96 (14,8%)
Outros tipos histológicos	11 (1,7%)
Sem informação	2 (0,3%)
Grau histológico	
GX - Não descrito	156 (24,3%)
G1	95 (14,8%)
G2	247 (38,5%)
G3	86 (13,4%)
Sem informação	58 (9%)
Estadiamento Clínico	
<i>In situ</i>	179 (27,6%)
EC I	245 (37,8%)
EC II	130 (20%)
EC III	54 (8,5%)
EC IV	19 (2,9%)
Sem informação	21 (3,2%)
Subtipo molecular	
Luminal	491 (75,8%)
Hiperexpressor de HER2**	36 (5,5%)
TNBC**	50 (7,7%)
Sem informação	71 (11%)
Tratamento	
Cirurgia	
Não	54 (8,3%)
Sim	594 (91,7%)
Radioterapia	
Não	389 (60%)
Sim	258 (39,8%)
Sem informação	1 (0,2%)

Legenda: *TNBC: Câncer de mama triplo negativo; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2.

Cont./ Tabela 8

Variáveis	n=648
Quimioterapia	
Não	365 (56,3%)
Sim	283 (43,7%)
Hormonioterapia	
Não	205 (31,6%)
Sim	443 (68,4%)
Imunoterapia	
Não	631 (97,4%)
Sim	15 (2,3%)
Sem informação	2 (0,3%)
Outra neoplasia maligna (Exceto câncer de mama)	
Não	529 (81,6%)
Sim	111 (17,1%)
Sem informação	8 (1,3%)
Ovário	
Não	639 (98,6%)
Sim	9 (1,4%)
Endométrio	
Não	641 (98,9%)
Sim	7 (1,1%)
Pulmão	
Não	642 (99,1%)
Sim	6 (0,9%)
Tireoide	
Não	626 (96,6%)
Sim	22 (3,4%)
Colorretal	
Não	631 (97,4%)
Sim	17 (2,6%)
Estômago	
Não	646 (99,7%)
Sim	2 (0,3%)
Melanoma	
Não	640 (98,8%)
Sim	8 (1,2%)
Sarcoma	
Não	647 (99,8%)
Sim	1 (0,2%)

Cont./ Tabela 8

Variáveis	n=648
Outros sítios	
Não	600 (92,6%)
Sim	48 (7,4%)
Característica do tumor	
Sincrônico	434 (67%)
Metacrônico	211 (32,5%)
Sem informação	3 (0,5%)

Fonte: Autoria própria

Um total de 648 pacientes que desenvolveram segundo primário da mama, 292 (45,1%) foram avaliadas pelo setor da Oncogenética, após encaminhamento do oncologista ou mastologista, 210/292 (71,9%) apresentaram tumores luminais, 30/292 (10,3%) desenvolveram tumor triplo negativo e 12/292 (4,1%) com imunofenótipo hiperexpressor de HER2. As mulheres que de fato realizaram o teste genético foram 220 (34%) e 51 (7,9%) tiveram o teste positivo para alguma alteração germinativa, as pacientes que referiram ter histórico de câncer de mama ou ovário na família foram 200 (30,9%) (Tabela 9).

Tabela 9 – Características familiares e genéticas das pacientes com segundo tumor primário de mama diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

Variáveis	n=648
Avaliação Oncogenética	
Não	356 (54,9%)
Sim	292 (45,1%)
Teste genético	
Não	428 (66%)
Sim	220 (34%)
Teste genético positivo	
Não	597 (92,1%)
Sim	51 (7,9%)
Histórico Familiar de Câncer*	
Não	318 (49,1%)
Familiar de 1º grau	186 (28,7%)
Familiar de 2º ou 3º grau	144 (22,2%)
Familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama ou ovário	
Não	448 (69,1%)
Sim	200 (30,9%)

Fonte: Autoria própria

Legenda: *Histórico familiar de 1º, 2º e 3º grau com qualquer tipo de câncer (exceto mama e ovário).

De um total de 220/648 pacientes que realizaram o teste genético 169/220 (76,8%) não apresentaram alterações nos genes pesquisados, 51/220 (23,2%) foram positivos no teste germinativo. A média de idade para pacientes submetidas ao teste genético que foi negativo foi de 49,8 (mediana de 50 anos), com teste genético positivo a média de idade das pacientes foi de 47 (mediana de 45 anos). Das pacientes que realizaram o teste genético 95 (56,2%) ainda não haviam chegado a menopausa ao diagnóstico do primeiro tumor e 35 (68,6%) das pacientes apresentavam alteração genética em algum gene de predisposição ao câncer de mama (Tabela 10).

Tabela 10 – Características sociodemográficas e clínicas das pacientes testadas com exame germinativo no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

Variáveis	Teste genético negativo n=169 (76.8%)	Teste genético positivo n=51 (23.2%)
Faixa etária*		
20 - 29 anos	3 (1,8%)	3 (5,9%)
30 - 39 anos	18 (10,7%)	10 (19,6%)
40-49 anos	62 (36,7%)	22 (43,1%)
50 - 59 anos	61 (36%)	5 (9,8%)
≥ 60 anos	25 (14,8%)	11 (21,6%)
Índice de massa corpórea		
Desnutrição	5 (3%)	2 (3,9%)
Eutrofia	80 (47,3%)	20 (39,2%)
Sobrepeso	46 (27,2%)	16 (31,4%)
Obesidade	37 (21,9%)	12 (23,5%)
Sem informação	1 (0,6%)	1 (2%)
Menopausa		
Não	95(56,2%)	35(68,6%)
Sim	71(42%)	15 (29,4%)
Sem informação	3(1,8%)	1 (2%)
Característica do tumor		
Sincrônico	116 (68,6%)	32 (62,7%)
Metacrônico	52 (30,8%)	19 (37,3%)
Sem informação	1 (0,6%)	-
Tratamento		
Cirurgia		
Não	17 (10%)	3 (5,9%)
Sim	152 (90%)	48 (94,1%)

Cont./ Tabela 10

	Teste genético negativo	Teste genético positivo
Variáveis	n=169 (76.8%)	n=51 (23.2%)
Radioterapia		
Não	86 (50,9%)	29 (56,9%)
Sim	83 (49,1%)	21 (41,2%)
Sem informação		1 (2%)
Quimioterapia		
Não	86 (50,9%)	19 (37,3%)
Sim	83 (49,1%)	32 (62,7%)
Hormonioterapia		
Não	67 (39,6%)	21 (41,2%)
Sim	102 (60,4%)	30 (58,8%)
Imunoterapia		
Não	165 (97,6%)	48 (94,1%)
Sim	3 (1,8%)	3 (5,9%)
Sem informação	1 (0,6%)	-
Característica do tumor		
Sincrônico	116 (68,6%)	32 (62,7%)
Metacrônico	52 (30,8%)	19 (37,3%)
Sem informação	1 (0,6%)	-

Fonte: Autoria própria

Legenda: * Idade do primeiro tumor.

A histologia mais frequente no grupo das pacientes que realizaram o teste genético foi o carcinoma ductal invasivo representando 95 (56,2%) e para pacientes com teste genético positivo, 27 (52,9%) desenvolveram tumor *in situ* não invasivo. Os estadiamentos clínicos *in situ* e I foram os mais frequentes, do primeiro grupo (as pacientes que realizaram o teste genético) foi o ECI com 72 (42,6%) e entre o grupo das pacientes com teste genético positivo o *in situ* foi mais diagnosticado com 19 (37,3%). Não houve diferença na faixa etária entre as pacientes com variantes germinativas que desenvolveram tumor sincrônico e o metacrônico, uma média de idade de 47 anos para ambos os grupos e uma mediana de 45 anos para os tumores sincrônicos e 46 anos para os tumores metacrônicos (Tabela 11).

Tabela 11 – Características clínicas e patológicas das pacientes das pacientes testadas com exame germinativo no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

	Teste genético negativo	Teste genético positivo
Variáveis	n=169	n=51
Morfologia		
Carcinoma Invasivo		
Lobular	30 (17,7%)	18 (35,3%)
Carcinoma Invasivo Ductal	95 (56,2%)	5 (9,8%)
Carcinoma In Situ (Não Invasivo)	16 (9,5%)	27 (52,9%)
Outros tipos histológicos	27 (16%)	1 (2%)
Sem informação	1 (0,6%)	-
Grau histológico		
GX - Não descrito	24 (14,2%)	10 (19,6%)
G1	28 (16,6%)	3 (5,9%)
G2	75 (44,4%)	14 (27,4%)
G3	23 (13,6%)	16 (31,4%)
Sem informação	19 (11,2%)	8 (15,7%)
Estadiamento Clínico		
<i>In situ</i>	37 (21,9%)	19 (37,3%)
EC I	72 (42,6%)	16 (31,4%)
EC II	36 (21,3%)	11 (21,6%)
EC III	19 (11,2%)	4 (7,8%)
EC IV	4 (2,4%)	1 (2%)
Sem informação	1(0,6%)	-
Subtipo molecular*		
Luminal	122 (72,2%)	43 (84,3%)
TNBC	16 (9,5%)	5 (9,8%)
Hiperexpressor de HER2	5 (2,9%)	1 (2%)
Sem informação	26 (15,4%)	2 (3,9%)

Fonte: Autoria própria

Legenda: *Dados referentes ao segundo tumor primário de mama.

A menor idade ao diagnóstico do câncer de mama foi de 26 anos, e esta paciente foi positiva no teste genético no gene *BRCA1*. Foi observado que 23 (45,1%) das variantes encontradas foram nos genes *BRCA1/2*. Outras variantes ocorreram nos seguintes genes: *TP53* 11 (21,6%) e o *CHEK2* 7 (13,7%), *ATM* 4 (7,8%) e, menos frequente, *RAD51C*, *MUTYH*, *BLM*, *BARD1*, *PMS2*, *PTEN* 1 (2% cada) (Tabela 12).

Tabela 12 – Características genéticas e história familiar das pacientes das pacientes testadas com exame genético germinativo no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2020.

	Teste genético negativo	Teste genético positivo
Variáveis	n=169 (76.8%)	n=51 (23.2%)
Histórico Familiar de Câncer*		
Não	11 (6,5%)	17 (33,3%)
Sim	158 (93,5%)	34 (66,7%)
Familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama ou ovário		
Não	56 (33,1%)	5 (9,8%)
Sim	113 (66,9%)	46 (90,2%)
Genes alterados		
<i>BRCA1</i>		13 (25,5%)
<i>TP53</i>		11 (21,6%)
<i>BRCA2</i>		10 (19,6%)
<i>CHEK2</i>		7 (13,8%)
<i>ATM</i>		4 (7,8%)
<i>BARD1</i>		1 (2%)
<i>BLM</i>		1 (2%)
<i>MUTYH</i> (monoalélico)		1 (2%)
<i>PMS2</i>		1 (2%)
<i>PTEN</i>		1 (2%)
<i>RAD51D</i>		1 (2%)

Fonte: Autoria própria

Legenda: *Histórico familiar de 1º, 2º e 3º grau com qualquer tipo de câncer (exceto mama e ovário).

No presente estudo, além das 51 pacientes portadores de variantes genéticas, duas outras pacientes que realizaram o teste germinativo, apresentaram VP em outros dois genes, porém foram excluídas da análise como teste genético positivo, pois ainda não há evidências conclusivas que relacionam a alteração nestes genes com a predisposição ao câncer de mama, o *MTHFR* e o *WRAP53*.

O gene *MTHFR* é associado a uma herança autossômica recessiva, (OMIM *607093), relacionada aos fenótipos de homocistinúria e defeito no tubo neural, e quando a alteração ocorre em heterozigose (herança autossômica dominante), observa-se um fenótipo de suscetibilidade ao tromboembolismo venoso e esquizofrenia. A paciente do estudo, apresentou um histórico de TVP (Trombose Venosa Profunda) e flebite de repetição em MMII, foi diagnosticada com câncer invasivo de mama aos 37 anos, subtipo lobular, sendo os dois tumores sincrônicos, subtipo molecular luminal B, além de histórico familiar de câncer de mama em familiares de 2º/3º grau e mãe falecida por TEP (Tromboembolismo Pulmonar).

O gene *WRAP53* (OMIM *612661) é associado a um padrão de herança autossômica recessiva, com fenótipo de uma doença conhecida como Disceratose Congênita. A paciente com esta alteração genética desenvolveu o câncer de mama invasivo aos 57 anos de idade, subtipo lobular, sendo tumores sincrônicos, do subtipo molecular luminal A. A paciente tinha história na família de câncer de SNC (Sistema Nervoso Central), mas sem casos de câncer de mama e/ou ovário. Essa paciente apresentou mais dois tumores primários em sítios diferentes da mama (endométrio e colorretal).

Foram detectadas VP/VPP no gene *ATM* em 4 pacientes que desenvolveram tumores sincrônicos, 3 pacientes desenvolveram os dois primários de mama do subtipo luminal e uma paciente desenvolveu um tumor luminal e um tumor HER2 hiperexpresso, uma paciente teve ainda o diagnóstico de câncer de pulmão e 3 apresentaram história familiar de 1º, 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário.

A variante detectada no gene *BARD1*, a paciente apresentou um tumor metacrônico, do tipo luminal e relatou histórico familiar de 1º grau de câncer de mama e/ou ovário.

A alteração no gene *BLM* foi detectado em uma paciente com tumor sincrônico, do subtipo luminal, a paciente teve ainda diagnóstico de melanoma cutâneo aos 51 anos e apresentava história familiar de 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário.

Foram detectadas 13 pacientes com variação genética no gene *BRCA1*, 6 pacientes tiveram tumores sincrônicos e 7 pacientes com tumores metacrônicos, 11 pacientes desenvolveram o primeiro tumor TNBC e 2 tumores luminais, 6 tiveram alteração no imunofenótipo, todas as pacientes relataram histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário em 1º grau.

Foram detectadas 10 pacientes com variação genética no gene *BRCA2*, 6 pacientes tiveram tumores sincrônicos e 4 pacientes com tumores metacrônicos, 2 pacientes desenvolveram o primeiro tumor TNBC e 6 tumores luminais, 2 pacientes com subtipo molecular desconhecido do primeiro tumor, 2 tiveram alteração no imunofenótipo, uma paciente teve o diagnóstico de câncer de tireoide e uma paciente com melanoma, 9 pacientes relataram histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário em 1º, 2º e 3º grau.

Foram detectadas VP/VPP no gene *CHEK2* em 7 pacientes, 5 mulheres desenvolveram tumores sincrônicos e 2 metacrônicos, 4 pacientes tiveram o primeiro tumor luminal e uma paciente com tumor HER2 hiperexpresso, 2 pacientes com subtipo molecular desconhecido do primeiro tumor, duas pacientes desenvolveram diagnóstico de câncer de tireoide, uma paciente com linfoma, e outra diagnosticada com câncer de endométrio, todas as pacientes relataram histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário em 1º, 2º e 3º grau.

A alteração no gene *MUTYH* foi detectado em uma paciente com tumor sincrônico, do subtipo TNBC e o outro tumor HER2 hiperexpresso e apresentava história familiar de 1º, 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário, sem histórico familiar de câncer colorretal.

A variação no gene *PMS2* foi detectado em uma paciente com tumor sincrônico, com imunofenótipo luminal e apresentava história familiar de 1º, 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário.

Foi detectada variação no gene *PTEN* foi detectado em uma paciente com tumor sincrônico, com imunofenótipo luminal e apresentava história familiar de 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário.

A alteração no gene *RAD51D* foi detectado em uma paciente com tumor metacrônico, com imunofenótipo luminal e apresentava história familiar de 2º e 3º grau de câncer de mama e/ou ovário.

Foram detectadas VP/VPP no gene *TP53* em 11 pacientes, 7 mulheres desenvolveram tumores sincrônicos e 4 metacrônicos, 9 pacientes tiveram o primeiro tumor do subtipo luminal e uma paciente com tumor HER2 hiperexpresso, uma paciente com imunofenótipo desconhecido do primeiro tumor, uma paciente desenvolveu diagnóstico de câncer de tireoide e um leiomiossarcoma uterino, uma paciente com linfoma não Hodgkin, uma paciente com tumor de estômago e outra diagnosticada com câncer de pulmão, estômago e um meningioma, 8 pacientes relataram histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário em 1º, 2º e 3º grau e uma paciente desconhecia o histórico da família.

A frequência nos resultados dos testes genéticos em genes de alta penetrância foi de 35 (68,6%), os genes de moderada penetrância apareceram em 11 (21,6%) e os genes de baixa penetrância em 5 (9,8%) das pacientes (Tabela 13).

Tabela 13 - Proporções das variantes germinativas com a penetrância do gene entre as pacientes com segundo tumor primário da mama.

		n=51	%	Inf	Sup
Penetrância do gene	Alta Penetrância*	35	68,60%	55,10%	80,10%
	Moderada Penetrância**	11	21,60%	12,00%	34,20%
	Baixa Penetrância***	5	9,80%	3,80%	20,20%
Genes alterados	<i>BRCA1/2</i> *	23	45,10%	32,00%	58,70%
	<i>TP53</i> *	11	21,60%	12,00%	34,20%
	<i>PTEN</i> *	1	2,00%	0,20%	8,80%
	<i>CHEK2</i> **	7	13,70%	6,40%	25,10%
	<i>ATM</i> **	4	7,80%	2,70%	17,60%
	<i>BARD1</i> ***	1	2,00%	0,20%	8,80%
	<i>BLM</i> ***	1	2,00%	0,20%	8,80%
	<i>MUTYH</i> (monoalélica)***	1	2,00%	0,20%	8,80%
	<i>PMS2</i> ***	1	2,00%	0,20%	8,80%
	<i>RAD51D</i> ***	1	2,00%	0,20%	8,80%

Fonte: Autoria Própria

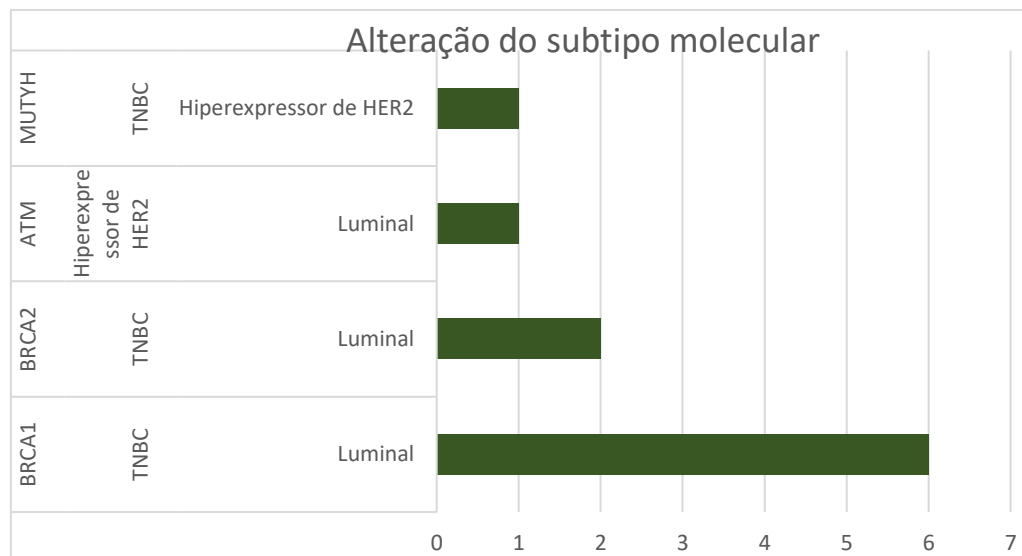
As pacientes com teste genético positivo e variantes em genes de alta penetrância que apresentaram alterações do subtipo molecular do primeiro para o segundo tumor primário ou que desenvolveram sincronicamente os dois tumores primários com subtipo diferentes tinham variantes nos genes *BRCA1/2* em 8/35 (22,9%) dos casos, pacientes diagnosticadas com TNBC e o segundo primário classificado como luminal. Nos genes *TP53* e *PTEN* não houve alteração do subtipo molecular. Para os genes de moderada penetrância, houve uma alteração no imunofenótipo em uma paciente no gene *ATM*, sendo o tumor sincrônico: um tumor do subtipo Her2 hiperexpresso e um luminal e para os genes de baixa penetrância o gene *MUTYH* (monoalélica) apresentou um dos tumores tipo TNBC e outro tumor Her2 hiperexpresso (Tabela 14).

Tabela 14 – Penetrância do gene e variação do subtipo molecular do primeiro para o segundo tumor primário da mama.

Penetrância do gene e a alteração do subtipo molecular (n=51)				
Penetrância do gene	Não	Sim	Sem informação	Total
Alta penetrância	23/35 (65,7%)	8/35 (22,9%)	4/35(11,4%)	35 (100%)
Moderada penetrância	7/11 (63,7%)	1/11 (9%)	3/11 (27,3%)	11 (100%)
Baixa penetrância	4/5(80%)	1/5 (20%)	-	5 (100%)
Total	34	10	7	51

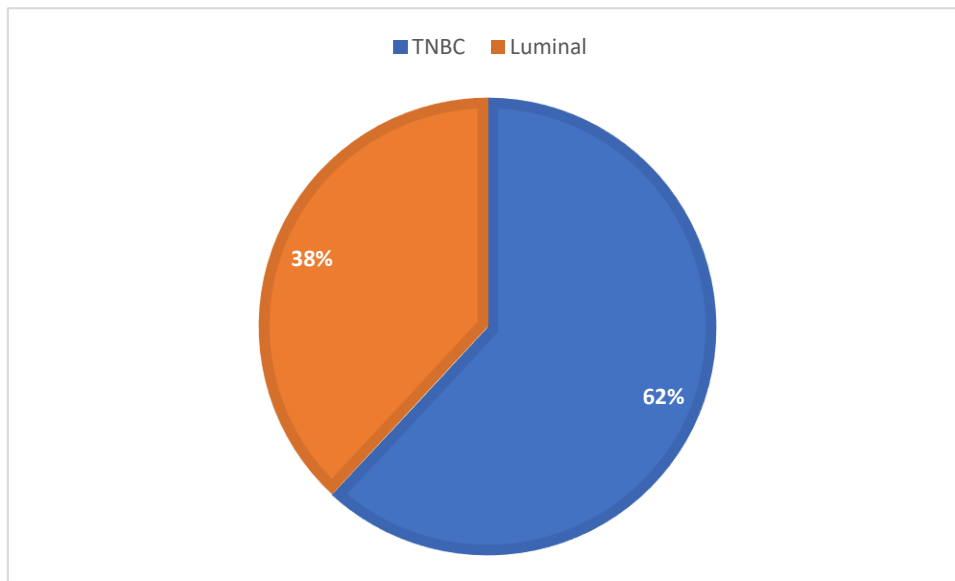
Fonte: Autoria própria

Figura 2 – Alteração do subtipo molecular entre as pacientes com segundo tumor primário de mama.



Fonte: Autoria própria

Figura 3 - Subtipo molecular associado a alteração genética no gene *BRCA1/2* - Dados referente ao primeiro tumor n = 23/51 (45%)

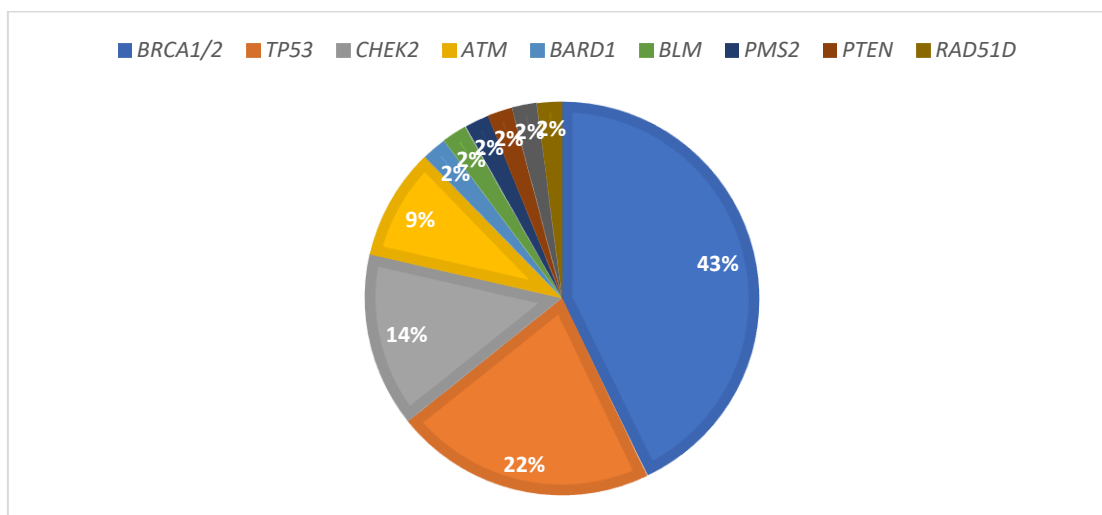


Fonte: Autoria própria

Pacientes com VP ou VPP nos genes *BRCA1/2*, principalmente o *BRCA1*, apresentaram de forma significativa mais TNBC como primeiro tumor 11/13 (85%) ou um deles quando tumores sincrônicos, reforçando uma forte associação com este subtipo tumoral e a variantes germinativas no gene *BRCA1/2*.

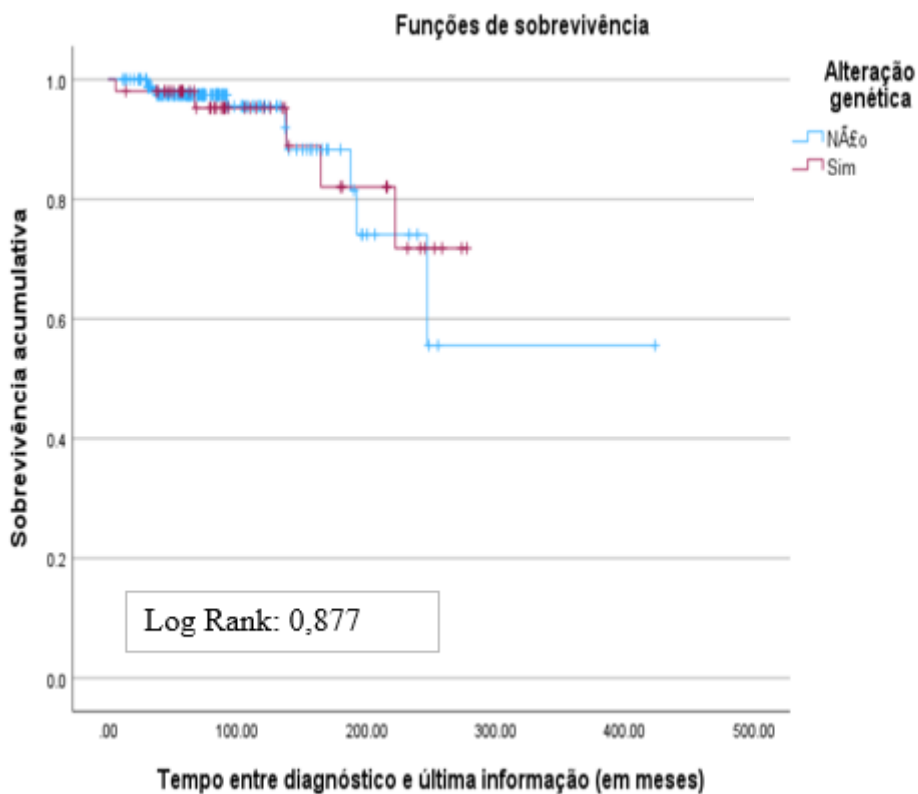
O câncer de mama luminal foi detectado em 84,3% (43/51) das pacientes com teste germinativo positivo. Das pacientes com imunofenótipo luminal, 42% dos casos com variantes nos genes *BRCA1/2* (18/43), 21% (9/43) dos casos tinham VP ou VPP no gene *TP53*, 14% (6/43) dos casos com variantes em *CHEK2*, 9,0% (4/43) com variantes no gene *ATM*, e 2,0% (1/43) pacientes com variantes nos seguintes genes: *BARD1*, *BLM*, *MUTYH*, *PMS2*, *PTEN* e *RAD51D* (Figura 4).

Figura 4 –Variantes identificadas de acordo com o subtipo molecular: Luminal – n = 42/51 (82,4%) - Dados referente ao segundo tumor.



Fonte: Autoria própria

Figura 5 – Probabilidade de sobrevida global de pacientes com segundo tumor primário da mama com VP/VPP e sem alteração genética diagnosticadas no A.C. Camargo Cancer Center, de 2000 a 2020.



Fonte: Autoria própria

** Teste de log-rank para comparação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

A sobrevida global não houve diferença entre as pacientes, em seis anos, as mulheres que realizaram o teste genético e sem alteração germinativa foi 95,5% e 95,2% para pacientes com teste germinativo positivo com VP/VPP. A sobrevida em doze anos foi de 88,3% para pacientes sem variante germinativa e 88,9% para pacientes com VP/VPP.

Tabela 15 – Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) em pacientes teste genético germinativo positivo.

Análise univariada				
Variável	HR (IC 95%)	Inf	Sup	p
Faixa Etária				
20-29 anos	1			
30-39 anos	0,228	0,03	1,71	0,151
40-49anos	0,056	0,008	0,42	0,005
50-59 anos	0,212	0,038	1,19	0,078
≥60 anos	0,319	0,058	1,76	0,189
Grau Histológico				
G1	1			
G2	1,00	0,193	5,17	1,00
G3	1,641	0,314	8,57	0,557
Estadiamento Clínico				
<i>In situ</i>	1			
EC I	2,061	1,078	3,94	0,029
EC II	3,175	1,615	6,24	0,001
EC III	3,113	1,329	7,29	0,009
EC IV	9,964	4,368	22,7	0
Subtipo molecular				
Luminal	1			
Hiperexpressor de HER2	3,607	0,716	18,2	0,12
TNBC	17,489	5,386	56,8	0,00
Sincrônico/Metacrônico				
Sincrônico	1			
Metacrônico	1,126	0,361	3,51	0,838
Outro Segundo Tumor Primário (exceto mama)				
Não	1			
Sim	0,826	0,258	2,65	0,747
Histórico familiar de câncer de mama e/ou ovário (1º/2º/3º grau)				
Não	1			
Sim	2,345	0,8	6,87	0,12
Gene alterado				
Não	1			
Sim	1,099	0,372	3,25	0,864

Fonte: Autoria própria.

Os fatores prognósticos mostram aumento no risco de óbito nas pacientes cujo imunofenótipo do tumor foi classificado como TNBC e relataram ter histórico familiar com câncer de ovário/mama de 2º e 3º grau (Tabela 16).

Tabela 16 – Fatores associados à sobrevida global e HR (risco de morte) em pacientes teste genético germinativo positivo.

Variável	HR (IC 95%)	Inf	Sup	p
Faixa etária				
20-29 anos	1			
30-39 anos	0,15	0,018	1,273	0,082
40-49 anos	0,035	0,004	0,326	0,003
50-59 anos	0,16	0,026	1,002	0,05
≥60 anos	0,185	0,029	1,177	0,074
Subtipo molecular				
Luminal	1			
Hiperexpressor de HER2	1,931	0,29	12,868	0,497
TNBC	19,79	5,59	70,10	0
Histórico Familiar Câncer Ovário/Mama				
Não	1			
Familiar de 2º ou 3º grau	2,514	0,764	8,27	0,129

Fonte: Autoria própria

6 DISCUSSÃO

A ocorrência de um segundo tumor primário da mama, no A.C. Camargo em um período de 20 anos (2000-2020), aumentou em 4,8%, quando comparado a pesquisa realizada por Rocha (2022), no período de 2000 a 2015, o estudo apresentou uma taxa de 3,24%, com a coorte do mesmo centro. Em nosso estudo, a coorte de mulheres com mutação e o número de óbitos observados foram baixos, não demonstrando diferença na sobrevida global entre as mulheres com VP/VPP e sem alterações e a maioria das pacientes desenvolveram tumor *in situ* lobular.

Um estudo do nosso centro, a partir de dados de 321 pacientes com câncer de mama, unilateral e bilateral que realizaram o teste genético germinativo entre agosto de 2016 e maio de 2018, detectou-se 39,5% (32/81) de pacientes com alterações nos genes *BRCA1/2*. Em 60,5% das mulheres testadas a variante germinativa foi encontrada em outros 22 genes: *ATM*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCI*, *FANCL*, *DANCM*, *FH*, *HNF1A*, *MUTYH*, *PALB2*, *PHOX2B*, *PMS2*, *PRF1*, *RAD51C*, *RECQL4*, *SBDS*, *SLX4*, *TP53*. Além dos genes, este estudo observou que 38/321 (11,8%) das pacientes tiveram o diagnóstico de um segundo câncer primário da mama, sendo que 9% tiveram o segundo primário de mama bilateral (Paixão et al. 2022).

O estudo realizado com 480 mulheres com câncer de mama (uni ou bilateral), de etnia chinesa, identificou 47 variantes germinativas em 13,5% das pacientes (65/480), com uma taxa de detecção de 8,3% (40/480) em genes *BRCA1* ou *BRCA2*. As VP/VPP no gene *BRCA2* foram as mais prevalentes, compreendendo 52,3% dos casos (34/65), seguido pelos genes *PALB2* (1,8%) e *BRCA1* (9,2%). Variantes em genes não -*BRCA* contribuíram com 38,5% dos testes positivos (25/65) – uma parcela significativa que não seria identificada se fossem analisados apenas *BRCA1* e *BRCA2* nos testes genéticos (Wang et al. 2018). No estudo CARRIERS publicado em 2023, foram acompanhadas prospectivamente 15.104 mulheres com câncer de mama a fim de estimar o risco de câncer de mama contralateral entre as portadoras de VP/VPP nos genes *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* e *PALB2*. Foram observadas 801 mulheres que desenvolveram segundo tumor primário da mama e 90 eram portadoras de variantes germinativas nos genes analisados 90/801 (11,2%). Esta análise mostrou que VP nos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* e *PALB2* (este apenas quando o primeiro tumor é RE negativo) estão associados ao risco elevado de câncer de mama contralateral, mas não foi observado risco aumentado para VP em *ATM*. O *status* de pré-menopausa também foi associada a um maior risco de câncer de mama contralateral às portadoras. Diferentemente, nossos dados mostraram

maior frequência de variações nos genes *BRCA1/2*, *TP53* e *ATM* e não encontramos nenhuma VP/VPP no gene *PALB2* na série das pacientes testadas em nossa pesquisa (Yadav et al. 2023).

O estudo brasileiro com 1.663 pacientes com câncer de mama (uni ou bilateral) e que realizaram o teste genético, 20,1% (n=335) das pacientes apresentavam VP/VPP nos genes analisados. Considerando apenas genes de alta penetrância, a positividade do teste foi de 13,4% (223/1663 pacientes): *BRCA1*, (97; 5,8%), *BRCA2*, (72; 4,3%), *TP53*, (37; 2,2%), *PALB2*, (18; 1,1%), *CDH1*, (1; 0,1%), *NF1*, (1; 0,1%), *PTEN*, (1; 0,1%) e 4,1% de positividade (69/1663) para genes de moderada penetrância: *ATM*, (31; 1,9%), *CHEK2*, (22; 1,3%), *RAD51C*, (7; 0,4%), *BRIP1*, (5; 0,3%), *BARD1*, (1; 0,1%), *RAD51D*, (1; 0,1%). Para outros genes de baixa penetrância para câncer de mama, a positividade do teste foi 3,4% (56/1663): *MUTYH* (n = 35), *APC* (n = 5), *BLM* (n = 5), *FANCC* (n = 3), *TPM2* (n = 2), *RECQL* (n = 2), *MEN1* (n = 1), *MSH2* (n = 1), *MLH1* (n = 1) (Guindalini et al. 2022).

Uma série com 139 pacientes com câncer de mama bilateral, submetidas ao teste germinativo mostrou que 52/139 (37,4%) das pacientes apresentaram VP/VPP em genes de alta, média e baixa penetrância. Assim como em nossos achados, somente uma paciente apresentou alteração no gene *MUTYH*, em heterozigose. De acordo também com esse estudo, 33 (62,3%) dos 53 pacientes com câncer de mama bilateral eram positivos para VP/VPP nos genes *BRCA1/2*, 13 (24,5%) dos quais em *BRCA1* e 19 (35,8%) em *BRCA2*, e uma paciente (1,9%) com VP em ambos os genes (heterozigosidade dupla para VP em *BRCA1* e *BRCA2*). Dezenove (35,8%) dos 53 indivíduos apresentavam VP/VPP em genes *BRCA*, predominando o gene *CHEK2*, (5/53; 9,4%), *PALB2* (8/53; 15,1%), *ATM* (3/53; 5,7%), *RAD51C* (2/53; 3,8%) e *PTEN* (1/53; 1,9%) (Fenale et al. 2020).

Não tivemos achados de teste positivo no gene *PALB2* na nossa população submetida ao teste genético. A positividade no gene *TP53* na nossa população é maior pela frequência da mutação fundadora p.R337H na população brasileira. Uma série britânica de 764 pacientes com câncer de mama bilateral testadas mostra a idade do diagnóstico do primeiro tumor com 30 anos ou abaixo como preditos de positividade no *TP53* (Evans et al. 2023).

Nosso estudo ocorreu com uma série grande (648 pacientes), no entanto, apenas 34% realizaram de fato o teste genético. Além disso, como é um estudo retrospectivo, nem todas as pacientes que realizaram o teste genético, fizeram painel, alguma apenas sequenciamento dos genes *BRCA1/BRCA2*. Ainda assim, nossos resultados reforçam que a maioria das pacientes com teste positivo são variantes nos genes *BRCA1/2*, seguidos por *ATM*, *CHEK2* e *TP53*. Isso traz dados relevantes porque na literatura ainda há controvérsias quanto ao real risco de

câncer de mama contralateral nas portadoras de VP/VPP nos genes *ATM* e *CHEK2* (Evans et al. 2023).

O período do nosso estudo foi delimitado entre os anos de 2000 a 2020, o que pode ter ocorrido um viés para o número de pacientes testadas, uma vez que apenas em 2014, a ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), regulamentou às operadoras de saúde cobrirem a realização do teste genético para mulheres que desenvolveram um segundo tumor primário da mama, considerando as duas neoplasias primárias como independentes através dos laudos anatomopatológicos. Após essa resolução, o aconselhamento genético e realização do teste genético tem sido mais amplamente realizado. No nosso serviço, além da cobertura do teste pelas operadoras de saúde, após este ano de 2014, o referenciamento dessas pacientes para Oncogenética tem acontecido de maneira mais eficaz, devido aos fluxos estabelecidos com a implantação desde 2017 do serviço de navegação, onde os enfermeiros navegadores monitoram e auxiliam quanto aos encaminhamentos às diversas especialidades médicas, eliminando barreiras para que os exames, principalmente os testes genéticos, sejam de fato realizados (Anexo 3).

7 CONCLUSÃO

Foi identificado 23,2% de variações genéticas germinativas entre as pacientes com dois ou mais tumores primários da mama no período de 20 anos.

Os resultados obtidos demonstraram uma taxa significativa de 43,1% das pacientes que desenvolveu o câncer de mama entre os 40 e 50 anos, intensificando a importância do rastreamento precoce e uma taxa de 60,8% das mulheres com VP/VPP relatou ter familiares de primeiro grau com histórico de câncer.

Destacamos em nosso estudo outros genes de moderada e baixa penetrância além do *BRCA1/2*, aumentando em 31,4% de positividade dos testes germinativos, enfatizando a relevância de realização de testes que englobam outros genes acionáveis para uma melhor abordagem em relação as estratégias de rastreamento, prevenção e aconselhamento familiar.

O subtipo molecular luminal (A e B) foi o de maior detecção entre as pacientes portadoras de VP/VPP, principalmente em genes não *BRCA1/2* e o TNBC foi caracterizado em maior número em pacientes com variantes nos genes *BRCA1/2*, os estádios clínicos (I e II) foram mais predominantes.

Os genes alterados mais frequentes foram os *BRCA1/2*, *TP53* e *CHEK2*.

Em relação a sobrevida global em 6 e 12 anos não houve diferença significativa entre as pacientes sem alteração genética e as pacientes com VP/VPP.

Os achados devem ser interpretados com precaução devido à amostra de pacientes com VP/VPP e o número de eventos nesta série serem relativamente pequena.

Apesar de os resultados terem benefícios às pacientes, estudos futuros com amostras maiores são necessários para confirmação dos resultados.

8 REFERÊNCIAS

Allen I, Hassan H, Joko-Fru WH, Huntley C, Loong L, Rahman T, et al. Risks of second primary cancers among 584,965 female and male breast cancer survivors in England: a 25-year retrospective cohort study. *The Lancet*. 2024 May.

Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2005 [citado 2022 set];325–30. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1927/1171>

Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: *continuing* to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *American Cancer Society* 2017 Jan;67(2):93-99.

Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. *BRCA* in breast câncer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supl 6). 2011 pp. Vi 31-vi 34.

Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO – Society of surgical oncology guideline. *J Clin Oncol* 2024 Feb 10;42(5):584-604.

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59:975–86.

Biswas K, Lipton GB, Stauffer S, Sullivan T, Cleveland L, Southon E, et al. A computational model for classification of *BRCA2* variants using mouse embryonic stem cell-based functional assays. *NPJ Genom Med* 2020 dez 1;5(1).

Blair VR, Mcleod M, Carneiro F, Coit DG, D’Addario J, Dieren JMV, et al. Hereditary diffuse cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020 Aug 1;21(8):e386-e397.

Bono M, Fanale D, Incorvaia L, Cancelliere D, Fiorino A, Calò V, et al. Impact of deleterious variants in other genes beyond *BRCA1/2* detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: looking over the hedge. *ESMO Open* 2021 Aug 1;6(4).

Bougeard G, Renaux-petel M, Flaman J, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52.

Bray F, Soerjomataram I. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol* 2021 Out;18(10):663-672.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Hoboken 2018 Nov;68(6):394-424.

Brittany LB, Agaoglu NB, Horton C, Zhou J, Yussuf A, Hemyari P, et al. Differences in cancer phenotypes among frequent *CHEK2* variants and implications for clinical care-checking *CHEK2*. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1598-1606.

Brown GR, Simon M, Wentling C, Spencer DM, Parker AN, Rogers CA. A review of hereditary cancer susceptibility syndromes. *JAAPA* 2020 Dez;33(12):10-16.

Calvez-Kelm FL, Oliver J, Damiola F, Forey N, Robinot N, Durand G, et al. *RAD51* and breast cancer susceptibility: no evidence for rare variant association in the breast cancer family registry study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52374

Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. *BRCA1* and *BRCA2* mutations. [Periódico Online] 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/> [2024 17 Mar].

Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(10):855-861.

Coelho AS, Santos MAS, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza La, Machado RLD, et al. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the *BRCA1* and *BRCA2* genes: literature review. RBAC. 2018;50(1):17-21.

Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1190-1196.

Elemam O, Abdelkhalek S, Abdelmoety D, Baraka R, Yousef M. Multiple primary tumours, how frequent we can offer curative therapy? *Asia-Pacific J Cancer Care* (2020) 5(2):71–8.

Evans DG, Burghel GJ, Schlecht H, Harkness EF, Gandhi A, Howell SJ, et al. Detection of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes in bilateral breast cancer. J Med Genet 2023 Oct;60(10):974-979.

Fenale D, Incorvaia L, Filorizzo C, Bono M, Fiorino A, Calò V, et al. Detection of germline mutations in a cohort of 139 patients with bilateral breast cancer by multi-gene panel testing: impact of pathogenic variants in other genes beyond *BRCA1/2*. Cancers 2020 Aug;12(9):2415.

Fitarelli-Kiehl M, Giacomazzi J, Santos-Silva P, Graudenz MS, Palmero EI, Michelli RA, et al. The breast cancer immunophenotype of *TP53-p. R337H* carriers is different from that observed among other pathogenic *TP53* mutation carriers. Fam Cancer 2015 Jun;14(2):333-6.

Franceschini G, Di Leone A, Terrível D, Sanchez MA, Masetti R. Bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA* mutation carriers: what surgeons need to know. Ann Ital Chir 2019;90:1-2. PMID: 30872561.

Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. Springer Nature. 2018 Apr;25:1783-1785.

Goldgar DE, Healey S, Dowty JG, Silva L, Chen X, Spurdle AB, et al. Rare variants in the *ATM* gene and risk of breast cancer. Breast Cancer Res. 2011 Jul 25;13(4):R73.

Guindalini RSC, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 2022 Mar 09. 4190.

Hanahan D, Weinberg AR. Hallmarks of Cancer. *Célula* 2000;100:57–70.

Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 2022;12(1):31-46.

Hansford S, Kaur P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32.

Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006 May 15;12(10):3209-15.

Huber-Keener KJ, Cancer genetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022 Jun;82:3-11.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. Lyon: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-topics/>. [2024 10 Mar].

Khalil AI, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Cancer du sein bilatéral synchrone: expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca [Synchronous bilateral breast cancer: experiences in the Mohammed VI Cancer Treatment Center, CHU Ibn Rochd, Casablanca]. *Pan Afr Med J*. 2016 Oct 27;25:121.

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2017 Jun 20;317(23):2402–16.

Kurian AW, Antoniou AC, Domchek SM. Refining Breast Cancer Risk Stratification: Additional Genes, Additional Information. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:44-56.

Lee A, Moon BI, Kim TH. *BRCA1/BRCA2* Pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med* 2020;40:114-121.

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; (38):1-93.

Makdissi FBA, Achatz MIW. Síndromes de predisposição hereditária ao câncer. In: Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. *Oncologia para a graduação*. 3ª ed. São Paulo: Lemar, 2013. p. 180-7. ISBN 8-5866523-7-0.

Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>

Mastellaro MJ, Seidinger AL, Kang G, Abrahão R, Miranda ECM, Pounds SB, et al. Contribution of the *TP53* R337H matation to the cancer burden in southern Brazil: Insights from the study of 55 families of children with adrenocortical tumors. *Epub*. 2017 Aug 15; 123(16):3150-3158.

Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular oncology*. 2010 May;4(3):174-191.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa/2023 incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2023. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf> [2024 10 Mar].

Morra A, Mavaddat N, Muranen TA, Ahearn TU, Allen J, Andrulis IL, et al. The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *AJHG*. 2023 Mar 02;110(3):475-486.

National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2 2025 Disponível em: [genetics_bopp.pdf](#). [2025 01 19].

Organización Panamericana de la Salud-OPAS. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta Multicentrica salud beinestar y envejecimiento (SABE) em América Latina el Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité asesor de investigaciones em Salud; 9-11 jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS, 2002.

Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, et al. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes [2025 03 12]

Paixão D, Torrezan GT, Santiago KM, Formiga MN, Ahuno ST, Dias-Neto E, et al. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. *Front Oncol*. 2022 Aug 31.

Phillips KA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013 Sep 1;31(25):3091-3099.

Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6;105(21):1607-16.

Post RSVD, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet*. 2015 May;52(6):361-374.

Rocha AS. Sobrevida global em pacientes com segundo carcinoma primário da mama. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências – Oncologia] – Fundação Antônio Prudente; 2022.

Rodriguez J, et al. Investigation of genetic alterations associated with interval breast cancer. *Jama Oncol*. [Periódico Online] 2024 Jan 25. Disponível em: [doi:10.1001/jamaoncol.2023.6287](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.6287). [2024 10 Mar].

Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *JNCI Natl Cancer Inst.* 2018 Aug;110(8):855-862.

Shiovitz S, Corde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol* 2015 Jul;26(7):1291-9.

Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820.

Sonagli M, Cagnacci NR, Formiga MNC, Soares DCQ, Santos SS, Makdissi FBA. Cowden Syndrome: a single institution case series and literature review. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2020;33(2):57–60.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2021;71(3):209–49.

Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7.

Tomlinson IPM, Houlston RS, Peutz-Jeghers syndrome. *F Med Genet* 1997;34:1007-1011.

Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Sep;13(9):581-8.

Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Van Leerdam ME. High cancer risk in peutz-jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1258-64.

Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1295-305.

Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *PALB2*. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Mar 09; 41(9): 1.703-13.

Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *J Clin Oncol*. 2020 Mar 1;38(7):674-685.

Yehia L, Plitt G, Tushar AM, et al. Longitudinal analysis of cancer risk in children and adults with germline *PTEN* variants. *JAMA Netw Open* 2023;6:e239705.

Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer* 2018 Mar 22;18(1):315.

Weber-Lassalle N, Borde J, Weber-Lassalle K, Horváth J, Niederacher D, Arnold N, et al. Germline loss-of-function variants in the *BARD1* gene are associated with early-onset familial breast cancer but not ovarian cancer. *Breast Cancer Research*. 2019 Apr;21(55).

Weitzel, J.N. et al. Beyond Li-Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p54 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(8): 1250-1256.

World Health Organization-WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Disponible em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [2025 23 02]

Zhang Y, Ke Y, Zheng X, Liu Q, Duan X. Correlation between genotype and phenotype in three families with Peutz-Jeghrs Syndrome. *Exp Ther Med*. 2016 Dec 16;13(2): 507-514.

ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Síndromes Genéticas Hereditárias em Pacientes com Segundo Câncer Primário de Mama

Pesquisador: MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 87584923.0.0000.6432

Instituição Proponente: FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.569.225

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2205750_E1.pdf) e/ou do Projeto Detalhado

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e sua prevenção, reabilitação e cura se tornaram problemas

complexos para saúde pública. (Ministério da Saúde, 2020; Bray e Soerjomataram, 2021). Em 2020, o câncer de mama foi considerado o tumor mais

incidente e uma das principais causas de morte em mulheres no mundo (International Agency for Research on Cancer-IARC 2022). No Brasil, entre

as mulheres o câncer de mama, também é o mais incidente (exceto do tipo pele não melanoma), estima-se que 66.280 mil casos novos por ano de

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Altam - Buzado

Bairro: Liberdade

CEP: 01.639-690

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2169-8020

Fax: (11)2169-8020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Live e Esclarecido

AC Camargo Cancer Center - Fundação Antônio Prudente

Rua Prof. Antônio Prudente, 211 - Liberdade - São Paulo, SP. Fone: 2189-5172

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos - Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) No 466, de 12 de dezembro de 2012, e Res CNS 251/97 do Ministério da Saúde.

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME DO PARTICIPANTE:

2.RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

II – DADOS DO ESTUDO

O presente estudo, intitulado “**Síndromes Genéticas Hereditárias em Pacientes com Segundo Câncer Primário de Mama**” é um projeto de pesquisa do Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center, sob responsabilidade da Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga.

A maioria dos tumores é causada por uma combinação do nosso envelhecimento, fatores ambientais e estilo de vida. No entanto, em alguns casos, certos tipos de câncer parecem ocorrer com maior frequência em algumas famílias e em indivíduos mais jovens. Nesta porção de pacientes, o risco aumentado de desenvolver tumores é causado por alterações herdadas em certos genes (partes específicas do nosso material genético, o DNA), e podem ser transmitidas de pais para filhos. Essas condições genéticas são conhecidas como Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer. Isso quer dizer que quando esse tipo de mutação está presente, o desenvolvimento do câncer é mais frequente, mas não necessariamente a doença será desenvolvida. A identificação de um risco aumentado de desenvolver câncer permite que o seu médico escolha a melhor forma para o seu acompanhamento.

Você está sendo convidado para esta pesquisa, porque realiza ou realizou acompanhamento no Departamento de Oncogenética, por suspeita de Síndrome Hereditária de Predisposição a Câncer, isto é, havia uma suspeita que você tenha nascido com alguma alteração nos seus genes, que contribuiu para o aparecimento de dois tumores de mama em você. Para investigar esta suspeita o seu médico pode utilizar diversos testes genéticos disponíveis, que analisam os genes (trechos do seu DNA) Você já foi avaliada em consulta na Oncogenética e caso já tenha feito testes genéticos, já recebeu o(s) resultado(s) desse(s) teste(s) genético(s), e as orientações médicas sobre o(s) resultado(s). O seu resultado do teste genético foi digitalizado para armazenamento de uma cópia no prontuário eletrônico do A.C. Camargo Cancer Center, com acesso restrito ao Departamento de Oncogenética. Caso não tenha realizado teste genético, o seu médico irá avaliar posteriormente se é necessário realizar ou não.

Esse estudo visa analisar dados de prontuário quanto a idade, tipos de tumores desenvolvidos, as idades de diagnóstico, realização de testes genéticos (caso tenham sido feitos) e hipótese diagnóstica de Síndrome Hereditária de Predisposição a Câncer e que foram avaliados em pelo menos uma consulta na Oncogenética. Para analisar isto, iremos coletar nos prontuários informações sobre as consultas na Oncogenética, diagnóstico de tumores e idades do diagnóstico, história familiar, e resultados de testes genéticos. Não será coletado sangue de você nem nenhum outro exame será feito em você. Apenas serão utilizados dados do seu prontuário médico.

Antes de acessar os seus dados médicos e do seu teste genético contidos no seu prontuário para esta pesquisa, nós pedimos que você leia e assine este termo de consentimento, após ter esclarecido todas as suas dúvidas.

III - DISPONIBILIDADE DAS INFORMAÇÕES GENÉTICAS

Neste documento solicitamos que o(a) Sr(a) se manifeste sobre a sua permissão para que possamos acessar dados de resultados de testes genéticos e dados clínicos para a criação desse estudo clínico dos Departamento de Epidemiologia e do Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center.

O objetivo desse estudo é coletar informações dos pacientes que desenvolveram pelo menos 2 tumores primários de mama e que tenham sido avaliadas na Oncogenética. Este estudo foi devidamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do A.C. Camargo Cancer Center. Um comitê de ética e pesquisa é formado por uma reunião de profissionais de diversas áreas do conhecimento que avaliam os protocolos de pesquisa que envolvam seres humanos e garantem que eles estejam em conformidade com princípios éticos e que os riscos envolvidos aos participantes sejam minimizados.

Se concordar em participar, você deverá preencher e assinar esse documento em algum dos dias que você já virá ao hospital para consulta ou exame. Uma via ficará em seu poder e a outra será arquivada pelo pesquisador. O consentimento do uso das suas informações é voluntário, tendo o(a) Sr(a) direito de retirar esse consentimento a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação não irá prejudicar seu acompanhamento médico e/ou tratamento.

IV- RISCOS E BENEFÍCIOS

Esta pesquisa será realizada através de levantamento de dados em prontuário eletrônico após a assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), podendo envolver riscos como a possibilidade de danos à dimensão psíquica, moral e social por tratar-se de mutações em determinados genes que causam síndromes genéticas e maior probabilidade de desenvolvimento de cânceres, porém cada participante já foi atendido previamente pelo setor da Oncogenética com profissional especializado para devidas orientações, recomendações e acompanhamento quanto as mutações, não acarretando em qualquer dano, imediato ou posterior decorrente deste estudo.

O registro das suas informações genéticas ocorrerá de forma anônima, ou seja, a sua identidade será preservada e apenas as informações genéticas e informações clínicas serão anotadas. Há um risco mínimo de vazamento dos seus dados, porém iremos evitar que isto ocorra não anotando nenhuma informação pessoal que possa identificar você, como nome e endereço. Para manter seus dados anônimos iremos substituir seu nome por um código numérico que não possa identifica-lo(a). Apenas os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa terão acesso a estas informações e quando os resultados desta pesquisa forem publicados em uma revista científica, não haverá nenhuma informação individual que possa identificar você. Provavelmente você não terá benefícios diretos deste estudo, no entanto esperamos que os resultados possam ajudar no acompanhamento adequado de mais pacientes no futuro.

V- CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe desta pesquisa e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

VI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito, sendo garantida assistência integral e pelo tempo que for necessário por parte dos pesquisadores em caso de danos ocorridos. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais. Caso você sofra qualquer tipo de dano resultante de sua participação nesta pesquisa, previstos ou não neste termo de consentimento, também é seu direito solicitar indenização aos pesquisadores e instituição envolvida.

Sua participação neste estudo é completamente voluntária e não lhe trará gastos em sua aceitação, porém caso haja algum custo independente de valores e da etapa em que este estudo esteja todos estes custos, à medida que forem necessários, serão absorvidos pela pesquisa.

VII- QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS

Responsável: Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga

Departamento de Oncogenética

Endereço: A.C.Camargo Cancer Center

Rua Professor Antonio Prudente, 211, Liberdade, São Paulo/SP

Telefone para contato: (011) 97379-8596

Se o responsável não fornecer as informações ou esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - A. C. Camargo Cancer Center, em São Paulo, pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

V - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Este documento é elaborado em 2 (duas) vias. O(a) Sr(a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador, no Departamento de Oncogenética.

Eu, _____,
na data de ____/____/____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente termo e

(☐) **autorizo** / (☐) **não autorizo** de forma livre e esclarecida a utilização de meus dados genéticos e clínicos no projeto “**Síndromes Genéticas Hereditárias em Pacientes com Segundo Câncer Primário de Mama**”

Assinatura do participante de pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável ou equipe do Departamento da Oncogenética

**ANEXO C – Protocolo institucional do Departamento de Mastologia do A.C.Camargo
Cancer Center para referência ao oncogeneticista:**

1. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 1 familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama antes dos 50 anos ou carcinoma de ovário ou câncer de mama masculino;
2. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama em qualquer idade;
3. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 2 familiares de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de pâncreas ou próstata (escore Gleason 7) em qualquer idade;
4. Paciente com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama e mais de 1 familiar com tumor típico de Síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de partes moles, osteossarcoma, tumor de Sistema Nervoso Central, carcinoma adrenocortical, leucemia e adenocarcinoma de pulmão).

ANEXO D – Certificado de pôster apresentado no *Brazilian Breast Cancer Symposium* – Ano 2023.

