

OS GENS *BRCA1* E *BRCA2* E SUAS RELAÇÕES GENÉTICAS NA PREDISPOSIÇÃO AOS CARCINOMAS MAMÁRIOS HEREDITÁRIOS E ESPORÁDICOS*

LEONARDO BARCELOS DE PAULA, RODRIGO DA
SILVA SANTOS, PATRÍCIA DE SOUSA LIMA, NATHALIE
MARTELLI DE PAULA*, ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS

Resumo: a descoberta dos genes BRCA1 e BRCA2 avançou na avaliação de risco das famílias afetadas pelo câncer de mama, mas a identificação dos marcadores moleculares associados com o risco aumentado para a neoplasia em pacientes sem antecedentes familiares permanece distante e desafiante.

Palavras-chave: câncer de mama, mutação, gene BRCA1 e BRCA2, predisposição genética, câncer de mama esporádico.

O carcinoma de mama tem etiologia complexa onde a susceptibilidade é influenciada por fatores ambientais e genéticos (ELLSWORTH *et al.*, 2010). É o tipo de câncer mais frequente e a segunda causa de morte entre as mulheres no mundo (JEMAL *et al.*, 2010). Nos EUA mais de 40.000 mulheres morreram de câncer de mama nos últimos 5 anos e o custo de tratamento para este câncer em particular foi de aproximadamente 8 bilhões de dólares (ELLSWORTH *et al.*, 2010; NCI, 2007). A estimativa para o ano de 2008 no Brasil, válida também para o ano de 2009, refere-se à ocorrência de 466.730 novos casos de câncer e o mais incidente entre as mulheres, o câncer de mama, com estimativa de 49.400 novos casos (50,71/100.000 mulheres), sendo estimado mais de 10.000 mortes (MATOS *et al.*, 2010; INCA, 2007).

Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres com um risco estimado de 68 casos novos por 100 mil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais frequente

nas mulheres das regiões Sul (67/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (28/100.000). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (16/100.000) [INCA, 2007]. Neste sentido, faz-se necessário que esta doença seja considerada um problema de saúde pública global, estabelecendo um grau significativo de preocupação para as mulheres e serviço médico (SAKORAFAS *et al.*, 2000).

O perfil epidemiológico do câncer de mama na população da cidade de Goiânia (GO) demonstra um aumento no número de casos de câncer de mama na ordem de 249% no quinquênio 1999-2003 quando comparado ao quinquênio 1989 - 1993. Os autores enfatizaram que esse aumento foi decorrente da melhora no programa de rastreamento do câncer de mama na população da cidade (MARTINS *et al.*, 2009). O aumento da incidência deste tumor em particular está relacionado provavelmente com a urbanização da sociedade e as condições socioeconômicas, fatores de risco reconhecidos para o câncer de mama.

O Ministério da Saúde (MS) define como fatores de risco, bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama, aqueles que se encontram relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, antes dos 11 anos, nuliparidade, primeira gestação acima de 30 anos, uso de contraceptivos orais, menopausa tardia e utilização de reposição hormonal) estão bem estabelecidos (INCA, 2007). Em sinergismo com os fatores hormonais, estudos observacionais indicam que o comportamento humano relacionado ao estilo de vida, o que inclui modificações na dieta e na atividade física, podem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama em todo o mundo (TIEZZI, 2009; PAIVA *et al.*, 2002).

A radiação ionizante também é reconhecidamente um fator de risco para o câncer de mama. Dados expressivos foram observados nas mulheres que sobreviveram aos efeitos das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, com aumento significativo da incidência de câncer de mama principalmente nas mulheres jovens à época da exposição (TOKUNAGA *et al.*, 1987).

Além destes fatores, estudos epidemiológicos sugerem que carcinógenos ambientais podem contribuir para esse aumento da incidência desta neoplasia e que diferenças genéticas no metabolismo de carcinógenos podem também estar associadas a variações individuais na susceptibilidade ao câncer de mama (MARTINS *et al.*, 2008). Análises de susceptibilidade genética sugerem que indivíduos que apresentam deleção homozigótica do gene Glutathione S-transferase (GST) de classe Mu (GSTM1) e da classe Theta (GSTT1) apresentam risco levado de desenvolver neoplasia (REIS, 2010; EGAN *et al.*, 2004). Martins e colaboradores (2008) demonstraram que a deleção homozigótica do gene GSTM1 estava associada ao padrão mamográfico denso.

No entanto, a idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, e posteriormente o mesmo se dá de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é conhecida na literatura como – Clemmesen's hookll e tem sido atribuída à menopausa. As variações morfológicas também estão relacionadas ao ER, como os carcinomas medulares em ER – negativos – e os carcinomas tubulares e lobulares em ER – positivos (INCA, 2007).

Com relação aos carcinomas medulares, pode-se dizer ainda que eles estão associados às mutações no gene BRCA1 e são mais frequentes em populações de baixo risco,

como as mulheres japonesas (INCA, 2007). Por outro lado, os carcinomas tubulares e lobulares têm associação com as mutações do gene BRCA2 e são mais comuns em populações de alto risco, como as mulheres dos Estados Unidos (HAMILTON, 2009).

O câncer de mama considerado esporádico, ou seja, sem associação com o fator hereditário, representa mais de 90% dos casos de câncer de mama em todo mundo (TIEZZI, 2009). Já o câncer familiar ou hereditário caracteriza-se pelo aparecimento de casos na família em membros de primeiro e/ou segundo graus sem o padrão de comportamento da transmissão autossômica dominante de linhagem germinativa – comportamento mendeliano – que é a definição do câncer hereditário. Aproximadamente 5-10% dos casos de câncer de mama estão associados à predisposição hereditária. Entre 25-40% destes casos envolve herança de uma cópia defeituosa do gene BRCA1 ou de BRCA2, que predispõe mulheres nestas famílias a um risco de 50-80% de desenvolver câncer de mama e um grau inferior ao câncer de ovário (HOLSTEGE *et al.*, 2010; HAMILTON, 2009).

Uma problemática é calcular o risco entre as mulheres que apresentam alguma susceptibilidade epidemiológica, segundo o conhecimento vigente, os valores de risco pessoais e globais são resultantes da associação entre os fatores de proteção e suscetibilidade (OFFIT *et al.*, 1998). Posteriormente, na tentativa de se quantificar de forma mais clara esses riscos, foram criados modelos que servem na prática para determinar ações que ofereçam benefícios na prevenção primária ou secundária. Dentre esses modelos temos o modelo de Ford, baseado em características da história pessoal e familiar com intuito de identificar a presença de alguma mutação genética na linhagem germinativa nos genes BRCA (FORD *et al.*, 1994). Assim, ao câncer de mama caracteriza-se pela variabilidade, pela propensão no desenvolvimento de metástases e pela resposta ao tratamento, que pode ser considerada sucesso quando feito por critérios individuais. Neste sentido, a medicina personalizada fornece o cuidado e tratamento baseado em fatores de risco fixos e modificáveis originais de cada paciente, de acordo com as características patológicas e moleculares que originaram a neoplasia (ELLSWORTH *et al.*, 2010).

O uso de informações genéticas apresenta desafios para determinar o diagnóstico e tratamento de pacientes com câncer de mama. O potencial da medicina genômica em caracterizar testes genéticos para detecção de mutações, bem como definir uma medicina personalizada, são conquistas que promoverão impacto na qualidade de vida de pacientes portadores de neoplasias, sobretudo no câncer de mama.

BASE GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA FAMILIAR IDENTIFICAÇÃO DA SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

O estudo de 23 famílias cujos membros (homens e mulheres), ainda jovens, apresentaram 146 casos de câncer de mama, uma incidência acima da média da população, resultou no mapeamento do primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, denominado BRCA1 (Breast Cancer 1), no loco 17q21 (HALL *et al.*, 1990). Posteriormente, este gene foi isolado e clonado por Miki *et al.* (1994) [Figura 1].

Já o gene BRCA2 localizado no cromossomo 13q12.3 foi clonado subsequentemente por Wooster *et al.* (1995) (Figura 1). BRCA1 e BRCA2 são genes grandes, constituídos

em 24 e 27 exons, respectivamente. As mutações em genes de BRCA são distribuídas ao longo da região codante (YASSAEE *et al.* 2002). Embora o BRCA1 e BRCA2, são modestamente diferentes entre si, são considerados juntos, pois suas similaridades superam suas diferenças (DE GRÈVE *et al.*, 2008).

BRCA1 e BRCA2 são considerados genes de susceptibilidade ao câncer de mama, cujos produtos participam no reparo, na replicação e na transcrição do DNA. Mutações nestes genes estão envolvidas na gênese do câncer de mama familiar (FOLGUEIRA, BRETANI, 2004; FRANK, CRITCHFIELD, 2001). Por outro lado, a hipermetilação

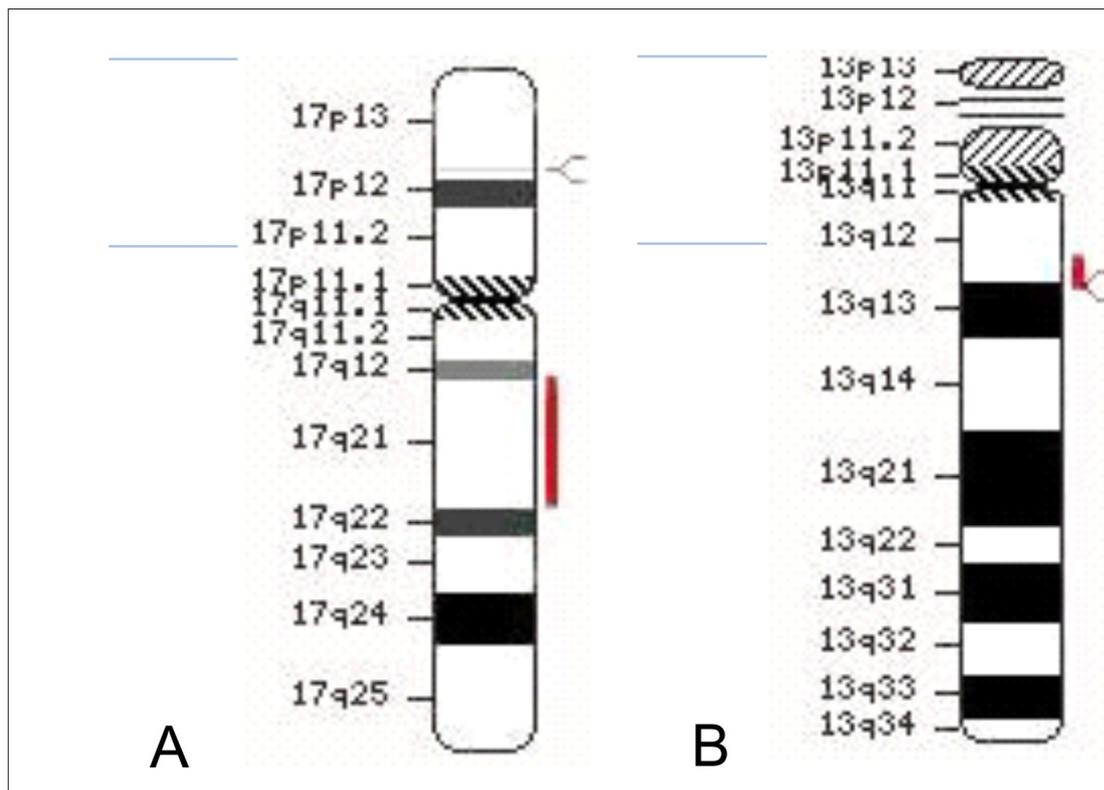


Figura 1: (A) Localização do gene *BRCA1* e (B) Localização do gene *BRCA2*.

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (BRCA – NCBI – Mapview).

Estes genes são supressores de tumor, onde a ocorrência de mutação gera perda do controle de crescimento normal da célula, promovendo o processo neoplásico (FOLGUEIRA; BRETANI, 2004). Ambos os genes parecem conferir uma estabilidade genômica através do seu envolvimento com os processos de recombinação, transcrição e reparo dos homólogos.

As mutações nestes genes são herdadas por padrão Mendeliano, gerando na prole 50% a mutação parental. Assim, o risco de câncer de mama é de aproximadamente de 57% (IC95%, 47-60%) para BRCA1 e de 49% (IC 95%, 40 -57%) para BRCA2. O risco de portadores identificados com uma ou outra mutação é elevado quando outros membros da família apresenta câncer de mama antes de 35 anos (HAMILTON, 2009). Se a mutação é identificada em um membro da família, então outro membro que não foi diagnosticado deve ser avaliado para determinar se é portador da mutação, e se possui risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia (HAMILTON *et al.*, 2008).

O câncer de mama hereditário possui achados clínicos distintos: a idade de acometimento é consideravelmente precoce em relação ao câncer esporádico; maior prevalência de bilateralidade; e a associação com outros tipos de tumor em famílias afetadas, como câncer de ovário e próstata. Existem fortes evidências sugerindo uma morfologia específica para tumores em portadoras de mutações nos genes BRCA (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Os testes para detecção de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 podem ser importantes na predição do alto risco para câncer de mama em duas circunstâncias principais. Na primeira em famílias com conhecida mutação no gene BRCA1 ou BRCA2 os testes genéticos podem separar mulheres que são portadoras de uma mutação familiar (com risco aumentado para desenvolvimento de câncer de mama durante a vida de 60% a 85% das que não o são. As mulheres com o teste negativo têm o mesmo risco de uma mulher sem história familiar para câncer mamário (ARMSTRONG *et al.*, 2000). E, na segunda, em famílias que têm fatores de risco para portar mutações no BRCA e não o sabem, testes genéticos podem identificar tais mutações (HAMILTON, 2009).

Estima-se que 30% a 70% dos casos de câncer de mama e cerca de 90% de câncer de ovário hereditário sejam devidos às mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 (HAMILTON *et al.*, 2008). É também importante o fato de que o câncer de mama hereditário ocorre em uma idade mais jovem que os cânceres esporádicos. Enquanto as mulheres de uma maneira geral, têm apenas 2% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos, no entanto, uma mulher com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 tem de 33% a 50% de chance de desenvolvê-lo (SCHWARTZ *et al.*, 2008; STRUEWING *et al.*, 1997).

Fatores prognósticos são parâmetros que devemos mensurar durante o diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida do paciente. Em relação ao câncer da mama feminino tem sido elevado o número de novos fatores mencionados e descritos ultimamente na literatura mundial, dentre eles a relação entre mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e suas relações com o desenvolvimento do carcinoma mamário. A inclusão de novos fatores preditivos certamente proporciona avanços que conduzem a uma seleção ainda melhor dos pacientes principalmente para terapias adjuntas, podendo-se mesmo chegar a uma individualização da conduta terapêutica (ELLSWORTH *et al.*, 2010).

A farmacogenômica no câncer de mama avalia o efeito de resposta ou de resistência ao tratamento. A variabilidade genética é comumente mensurada em nível de DNA sob forma de alterações cromossômicas ou de variações na sequência do DNA (polimorfismos genéticos). Inversamente mudanças somáticas nestes tumores podem influenciar nas taxas de apoptose, de proliferação e reparo, os quais podem ter efeitos diretos na resposta na resposta ao tratamento e sobrevida (ELLSWORTH *et al.*, 2010). O desenvolvimento de medicamentos ‘personalizados’ em função das características genéticas permite que a eficácia seja maximizada e a toxicidade minimizada, é um dos objetivos das indústrias farmacêuticas, que vem incorporando novos conceitos na identificação de novos alvos terapêuticos (ELLSWORTH *et al.*, 2010; PUSZTAI *et al.*, 2005).

É importante ressaltar a associação, entre o câncer de mama e a presença de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2, e a literatura mostra também que existe uma relação importante entre o antecedente familiar positivo de neoplasia de mama e

a presença de mutação, principalmente no gene BRCA2, com a ocorrência do câncer na mama masculino, indicando com isto um fator de risco a mais a ser considerado (BASHAM *et al.*, 2002; OTTINI *et al.*, 2003; LUBINSKI *et al.*, 2004).

Estudos realizados por Lourenço e Moreira (2004), utilizando 47 pacientes selecionados pelo grupo de aconselhamento genético em câncer de mama do Instituto Nacional do Câncer, demonstraram que existem 7 mutações em BRCA1, localizadas nos éxons 20 e 11, entre os 47 pacientes incluídos na investigação. Entretanto o dado mais inovador foi uma mutação identificada no íntron 17, afetando assim o processamento de RNA, caracterizando um processo de splicing alternativo.

Um dos pacientes analisados não apresentou mutações no gene BRCA1, mas foi identificada uma mutação no gene BRCA2, o qual já apresenta relação com os carcinomas mamários masculino e feminino. Esse perfil genético identificado é muito importante, visto que a identificação das características peculiares destas mutações na população brasileira são fundamentais para o aconselhamento genético e prevenção.

Sugere-se uma ação conjunta entre as proteínas BRCA1 e BRCA2 com CHEK2, ATM, RAD53, RAD51 e p53, no que diz respeito ao reparo do DNA (MOTOYAMA; NAKA, 2004; KHANNA, JACKSON, 2001). A contribuição de BRCA1 e BRCA2 para a herança do câncer de mama, através do estudo de ligação e análise de mutação em 237 famílias, 52% dos casos está associado ao BRCA1, 32% ao BRCA2 e 16% relacionados a outros genes (MOTOYAMA; NAKA, 2004).

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, portanto, não são os únicos responsáveis pelo câncer de mama havendo assim ainda uma parcela desta doença a ser elucidada (CUI *et al.*, 2001). Estudos demonstraram que a proteína BRCA1-associada à CTIP se torna hiper fosforilada e dissociada de BRCA1 sob radiação ionizante. Esta fosforilação necessita a presença da proteína ATM. A ATM fosforila CTIP na serina-664 e serina-745, uma mutação nestes sítios gerando uma alanina que anula a dissociação de BRCA1 de CTIP, resultando em uma repressão persistente de GADD45 uma proteína BRCA1-dependente de radiação ionizante (LI *et al.*, 2000). A ATM, por fosforilação de CTIP sob a radiação ionizante, pode modular a regulação de resposta a danos no DNA por GADD45 mediada por BRCA1, e desta forma fornecendo uma possível ligação entre ATM mutado e o câncer de mama.

CONCLUSÃO

O controle de câncer de mama deve priorizar a prevenção e a detecção precoce. A prevenção não deve focalizar apenas os fatores de risco associados ao câncer de mama, mas também os fatores de proteção. Alguns fatores que aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, como obesidade na pós-menopausa, exposição à radiação ionizante em altas doses, exposição a pesticidas/organoclorados e tabagismo são passíveis de intervenção clínica, porém outros fatores como sexo feminino, avanço da idade, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia, história de câncer de ovário ou de mama ou história de doença mamária benigna, alta densidade mamária, história familiar de câncer de mama e principalmente mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2, não podem ser modificados. A maioria destes fatores encontra-se

associada com um moderado aumento no risco (cerca de 2 ou 3 vezes), o que sugere que múltiplos fatores contribuem para a gênese da doença e que podem existir fatores ainda desconhecidos (THULER, 2003).

Devemos ressaltar que existem estratégias para se evitar a mortalidade decorrente dos carcinomas mamários, uma delas e a medida sócio-educativa, estimulando o diagnóstico precoce e o rastreamento, já é descrito na literatura que testes clínicos comprovam que ocorrem uma diminuição de 25% da mortalidade por câncer de mama durante exames mamográficos de rotina (THULER, 2003).

O BRCA1 pode ser considerado um marcador útil na identificação de mulheres com carcinoma esporádico de mau prognóstico que estão em alto risco de recorrência precoce. A baixa imunexpressão da proteína do BRCA1 em carcinomas mamários esporádicos e sua correlação com fatores de mau prognóstico indicam que o grau de expressão desse gene pode desempenhar importante papel na patogênese do carcinoma mamário não-familiar. Não existe um consenso acerca do papel prognóstico da expressão imunohistoquímica do BRCA1 em carcinomas mamários, e os dados disponíveis são discrepantes entre si. Alguns autores afirmam que a expressão reduzida do BRCA1 está associada a pior prognóstico, enquanto outros alegam que o comportamento biológico dos carcinomas mamários não é alterado pela porcentagem de células tumorais positivas para esse marcador. Estudos verificaram que, entre carcinomas de mesmo grau histológico, aqueles que apresentam perda da expressão do BRCA1 possuem maior tempo de sobrevida livre de doença, sugerindo que o BRCA1 não seja um fator prognóstico independente.

As aplicações e implicações da farmacogenética no âmbito da oncologia são inúmeras, permitindo o desenvolvimento de drogas alvo dirigido a partir de testes genéticos para seleção de fármacos. A promessa da farmacogenética é permitir fármacos eficazes e seguros visando melhorar a resposta ao tratamento, sobretudo em pacientes com câncer de mama.

BRCA1 AND BRCA2 GENES AND GENETIC RELATIONSHIPS IN THE PROVISION BREAST AND SPORADIC HEREDITARY CARCINOMAS

Abstract: the discovery of the BRCA1 and BRCA2 genes advanced risk assessment in families affected by hereditary breast and ovarian cancer, but identification of molecular markers associated with increased breast cancer risk in patients without a family history of breast cancer has remained far more challenging.

Keywords: Breast cancer. Mutation. Gene BRCA1 and BRCA2. Genetic susceptibility. Sporadic breast cancer.

Referências

AMENDOLA LCB, VIEIRA R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. Rev Bras Cancerologia. v.51,n.4, p. 325-330, 2005.

- ARMSTRONG K, EISEN A, WEBER B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* v.342, p. 564-71, 2000.
- BASHAM VM, LIPSCOMBE JM, WARD JM, GAYTHER SA, PONDER BA, EASTON DF. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* v. 4, p.1-5, 2002.
- Cancer Trends Progress Report – 2007 Update. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services: Bethesda, MD, 2007.
- CUI J, ANTONIOU AC, DITE GS, SOUTHEY MC, VENTER DJ, EASTON DF et al. After BRCA1 and BRCA2— What Next? Multifactorial Segregation Analyses of Three-Generation, Population-Based Australian Families Affected by Female Breast Cancer. *Am J Hum Genet.* v.68, p.420–31, 2001.
- DE GRÈVE J, SERMIJN E DE BRAKELLER S, REN Z, TEUGELS E. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Curr Opin Oncol,* v.20(6), p.605-613, 2008.
- EGAN KM, KAI Q, SHU XO, JIN F, ZHU TL, DAI Q, GAO YT, ZHENG W. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* v. 13, n.2, p.197-204,2004.
- ELLSWORTH RE, DECEWICZ DJ, SHRIVER CD, ELLSWORTH D. Breast Cancer in the Personal Genomics Era. *Curr Genomics.* v.11, p. 146-161, 2010.
- ESTELLER M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* v. 358, p.1148-1159, 2008. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
- FOLGUEIRA MAAK, BRENTANI MM. Câncer de Mama. In: Ferreira CG, Rocha JC. *Oncologia Molecular.* p.135-144, 2004.
- FORD D, EASTON DF, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDFAR DE. The breast cancer linkage consortium. Risk of cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Lancet.* v. 343, p. 692-5, 1994.
- FRANK TS, CRITCHFIELD C. Identifying and managing hereditary risk of breast and ovarian cancer. *Clin Perinatol.* v.28, p.395-406, 2001
- HALL JM. et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* v. 250, n. 4988, p. 1684-1689, 1990.
- HAMILTON RJ, WILLIAMS JK, BOWERS BJ, CALZONE K. Life trajectories, genetic testing, and risk reduction decisions in 18-39 year old women at risk for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genetic Counseling.* v.18, n.2, p.147–154, 2008.
- HAMILTON R. Genetics: breast cancer as an exemplar. *Nurs Clin North Am.* v.44 n3, p. 327-338, 2009.
- HOLSTEGE H, VAN BEERS E, VELDS A, LIU X, JOOSSE SA, KLARENBEK S, SCHU E. et al. Cross-species comparison of a CGH data from mouse and human BRCA1- and BRCA2-mutated breast cancers. *BMC Cancer.* v.10, p. 455-465, 2010.
- JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.* v.60, p. 277-300, 2010.
- KHANNA, K.K. & JACKSON, S.P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet.* v.27, p. 247-54, 2001.
- LI S, TING NS, ZHENG L, CHEN P et al. Functional link of BRCA1 and ataxia telangiectasia gene product in DNA damage response. *Nature* v. 406, p.210-215, 2000.
- LOURENÇO JJ, MOREIRA MAM. Caracterização de Mutações no Gene BRCA1 em Pacientes com Câncer de Mama e ou Ovário Hereditários do Instituto Nacional de Câncer-RJ. *Rev. Bras. Cancerologia.* v.50, n.1, p. 67, 2004.
- LUBINSKI J, PHELAN CM, GHADIRIAN P, LYNCH HT, GARBER J, WEBER B. et al. Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene. *Fam Cancer.* v.3, p. 1-10, 2004

MARTINS E, FREITAS-JUNIOR R, CURADO MP, FREITAS NMA, OLIVEIRA JC, BANDEIRA E SILVA CM. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v.31, n.5, p.219-23,2009.

MARTINS LT S MORAIS, CARDOSO FILHO C, LOURENÇO GJ, SHINZATO JY, ZEFERINO LC et al. Características mamográficas do câncer de mama associadas aos polimorfismos GSTM1 E GSTT1. *Rev Assoc Med Bras.* v.54, n.1, 61-66, 2008.

MATOS JC, PELLOSO SM. CARVALHO MDB. Prevalencia de factores de riesgo para el cáncer de mama em el município de Maringá, em el Estado de Paraná, Brasil *Rev Lat Am Enfermagem.* v.18, n.3, p.57-64, 2010.

MIKI Y, SWENSER J, SHATTUCK-EIDENS D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility BRCA-1. *Science,* v.266, p.66-71, 1994.

MOTOYAMA N & NAKA K. DNA damage tumor suppressor genes and genomic instability. *Curr Opin Genet Dev.* v.14, n.1, p.11-6, 2004.

OFFIT K. The common hereditary cancers. In: *Clinical cancer genetics risk counseling management.* New York: Wiley-Liss Publication, 1998.

OTTINI L, MASALA G, D'AMICO C, MANCINI B, SAIIEVA C, ACETO G. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: A population-based study in Italy. *Cancer Res.* v.63, p. 342-347, 2003.

PAIVA CE, RIBEIRO BS, GODINHO AA, MEIRELLES RSP, SILVA EVG, MARQUES GD, ROSSINI JÚNIOR O. Risk factors for breast cancer in Juiz de Fora (MG): a case-control study. *Rev. Bras. Cancerologia.* v.48, n.2, p. 231-237, 2002

PUSZTAI L, STEC J, AYERS M, ROSS JS, WAGNER P, ROUZIER R, SYMMANS F, HORTOBAGYI GN. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Predicting Response to Therapy. In: *Molecular Oncology of Breast Cancer,* Ross JS, Hortobagyi, GN, Eds Jones and Bartlett Publishers: Sudbury, MA, p. 439-456, 2005.

REIS AAS. Estudo da associação do polimorfismo genético em carcinomas da tireóide. Tese de Doutorado, 2010. Universidade Federal de Goiás. Goiânia-GO. 196p.

SAKORAFAS, G.H.; KRESPIS, E.; PAVLAKIS, G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol.* v.10, p. 183-92, 2000.

SCHWARTZ GF, HUGHES KS, LYNCH HT, FABIAN CJ, FERTIMAN IS et al. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics & Risk Management, April, 2007. *Cancer.* v.113, p.2627-2637, 2008.

STEFANSSON OA, JONASSON JG, JOHANNSSON OT, OLAFSDOTTIR K, STEINARSDOTTIR M, VALGEIRSDOTTIR S, EYFJORD JE. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Ca Res.* v. 11, n.4, p. 1-14, 2009.

STRUEWING J.P., HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER SM, BERLIN et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA 1 and BRCA 2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* v.336, p. 1401-8, 1997.

TIEZZI DG, Epidemiologia do câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* v. 31, n.5, p.213-5, 2009.

TOKUNAGA M, LAND CE, YAMAMOTO T, ASANO M, TOKUOKA S, EZAKI H. et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res.* v.112, p. 243-72, 1987

THULER, LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev. Bras. Cancerologia.* v.49, n.4, p.227-238, 2003.

WOOSTER R, BIGNELL, G, LANCASTER J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA-2. *Nature.* v.378, p.789-92, 1995.

* Recebido em: 02.03.2012.
Aprovado em: 12.03.2012.

LEONARDO BARCELOS DE PAULA
Faculdade de Medicina de Ribeirão, Preto Universidade de São Paulo.

RODRIGO DA SILVA SANTOS
Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás.

PATRÍCIA DE SOUSA LIMA
Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas Universidade Federal de Goiás.

NATHALIE MARTELLI DE PAULA
Departamento de Biomedicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

ANGELA ADAMSKI DA SILVA REIS
Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás.