

CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO HEREDITÁRIO: UM CASO DE MUTAÇÃO *BRCA1* INTEGRANDO GENÉTICA, ONCOLOGIA E PREVENÇÃO

Beatriz Ramos Terra

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.
Autor correspondente

Fernanda Ribeiro Paiva

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Karine Klein Nunes Leão

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Maria Alice Roseira Bessa Ferraz

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Jamili Pessinali Sperandio

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Íuri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento de Ciências Biológicas. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

RESUMO : INTRODUÇÃO: O câncer de mama é o mais comum em mulheres, com destaque para o carcinoma ductal invasivo. Fatores genéticos, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, aumentam significativamente o risco, configurando a síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC). **RELATO DE CASO:** Mulher de 41 anos apresentou nódulo em mama esquerda, histórico familiar relevante (mãe com câncer de mama e tia com câncer de ovário). A biópsia confirmou carcinoma ductal invasivo e mutação patogênica no gene *BRCA1*. **RESULTADOS:** O heredograma familiar, associado a ferramentas de risco, indicou alta probabilidade de neoplasias relacionadas à mutação, incluindo mama contralateral, ovário e pâncreas. **DISCUSSÃO:** A HBOC tem herança autossômica dominante e elevada penetrância. A identificação genética orienta prevenção, rastreamento precoce e aconselhamento familiar, sendo essencial para manejo clínico. **CONCLUSÃO:** A confirmação da mutação *BRCA1* reforça a importância da integração entre genética e oncologia, permitindo estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas individualizadas.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BRCA1* 2. Carcinoma ductal invasivo 3. Hereditariedade 4. Prevenção oncológica 5.

HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER: A *BRCA1* MUTATION CASE INTEGRATING GENETICS, ONCOLOGY, AND PREVENTION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Breast cancer is the most common malignancy in women, with invasive ductal carcinoma being the predominant subtype. Genetic factors, particularly *BRCA1* and *BRCA2* mutations, significantly increase the risk, characterizing Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome (HBOC). **CASE REPORT:** A 41-year-old woman presented a palpable nodule in the left breast, relevant family history of cancer (mother with bilateral breast cancer and aunt with ovarian cancer). Histopathology confirmed invasive ductal carcinoma and pathogenic mutation in the *BRCA1* gene. **RESULTS:** The pedigree, combined with risk assessment tools, indicated high probability of neoplasms related to the mutation, including contralateral breast, ovarian, and pancreatic cancer. **DISCUSSION:** HBOC follows an autosomal dominant inheritance pattern with high penetrance. Genetic testing is crucial for prevention, early detection, and family counseling, guiding clinical decisions. **CONCLUSION:** Identification of the *BRCA1* mutation reinforces the importance of integrating genetics and oncology to enable preventive, diagnostic, and individualized therapeutic strategies.

KEYWORDS: Genetic counseling. 1. *BRCA1* 2. Invasive ductal carcinoma 3. Heredity 4. Oncological prevention 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama se configura como uma neoplasia maligna de grande variação histopatológica e molecular, sendo o tipo de câncer mais comum em mulheres. Dentre os diversos subtipos histopatológicos, o carcinoma ductal invasivo da mama é o mais comum. Trata-se de uma variante infiltrativa na qual as células neoplásicas se proliferam além da camada basal dos ductos mamários, podendo disseminar para outros locais do corpo. Diversos fatores estão relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama, como componentes genéticos, biológicos e ambientais.¹ Nesse sentido, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher incluem menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos e menopausa tardia.² Enquanto a grande maioria dos casos de câncer de mama é esporádico, estima-se que 5 a 10% dos casos de câncer de mama são identificados em indivíduos que apresentam mutações herdadas de maneira autossômica dominante, sendo que uma parcela destas está associada a mutações nos genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* (*Breast Cancer type 1 and 2*).^{3,4} No relato de caso, a paciente apresenta mutação em *BRCA1*, associado ao câncer de mama e ovário hereditário (HBOC), que envolve risco aumentado de câncer de mama (feminino e masculino), ovário e, em menor grau, próstata, pâncreas e melanoma.⁵

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas nucleares de expressão ubíqua, fundamentais para a manutenção da integridade genômica, atuando na regulação do reparo do DNA, na transativação transcricional e no controle do ciclo celular. A perda funcional desses genes favorece o acúmulo progressivo de alterações genéticas adicionais, diretamente implicadas no processo de transformação neoplásica. Os descendentes de indivíduos portadores de mutações germinativas em *BRCA1* ou *BRCA2* apresentam risco de 50% de herdar a variante patogênica. Contudo, em razão da penetrância incompleta e da expressividade variável, não é possível prever com precisão o desenvolvimento ou o momento de início do câncer. As mutações nesses genes respondem por aproximadamente 70% a 80% dos casos de câncer de mama familiar, embora representem apenas uma pequena proporção dos casos de câncer de mama na população geral.⁶

A prevalência das variantes patogênicas dos genes *BRCA* na população é de 1/100-200. O diagnóstico da síndrome é feito por meio do sequenciamento do DNA e da identificação de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. O teste é solicitado pelo profissional quando o paciente apresenta histórico da doença e familiar compatíveis com os critérios indicados pelo órgão de referência no assunto.⁵ Diferentemente do câncer de mama esporádico, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* desenvolvem o câncer de mama em idade precoce, apresentando maior risco para o desenvolvimento subsequente de câncer de mama contralateral. Em virtude deste fato, o rastreamento para o câncer de mama deve ser iniciado precocemente, permitindo estratégias preventivas e acompanhamento clínico adequado.⁷

RELATO DE CASO

R.T., mulher branca de 41 anos, 1,62 m e 66 kg, relata nódulo endurecido na mama esquerda, percebido há cerca de dois meses, acompanhado de leve dor local e retração cutânea. Afirma que sua menstruação é regular e sua menarca ocorreu aos 12 anos e gestou apenas uma vez, aos 25 anos. Sua mãe foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 44 anos, e uma tia materna faleceu por câncer de ovário aos 56 anos. A mamografia e ultrassonografia mamária evidenciaram lesão BI-RADS 5, e a biópsia confirmou carcinoma ductal invasivo. O painel genético multigênico revelou mutação patogênica no gene *BRCA1*. Por fim, a paciente refere ter percebido “nódulo” na região cervical lateral direita há 2 semanas e nega infecções recentes.

RESULTADOS

No aconselhamento genético, a criação de um heredograma é recomendada para uma visualização mais clara do contexto no qual o paciente está inserido. O heredograma da paciente abordada no relato de caso (Figura 1) foi elaborado no programa *Family History Tool* da empresa *Invitae* e será apresentado a seguir. Cabe pontuar que a escassez de dados sobre os casos de câncer na família dificulta a ilustração do histórico familiar completo.¹⁶

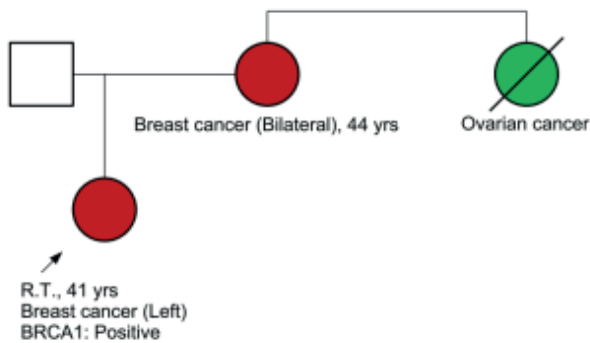


Figura 1: Heredograma da paciente RT. A paciente é apontada pela seta, sendo portadora de câncer de mama aos 41 anos. Sua mãe foi diagnosticada com câncer de mama bilateral aos 44 anos e sua tia, falecida, era portadora de câncer de ovários. Fonte: Plataforma *Family History Tool- INVITAE*¹⁶

Considerando que a paciente não tivesse recebido o diagnóstico de câncer, foi quantificado o risco do paciente possuir condição neoplásica maligna já estabelecida, porém não clinicamente discernida (Figura 2). Para isso, foi utilizada a ferramenta *QCancer* que baseia o cálculo em informações pessoais, histórico familiar e sintomas recentes da paciente.¹⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		37.9%
Any cancer		62.1%
	breast	61.25%
	other	0.55%
	blood	0.22%
	ovarian	0.06%
	colorectal	0.01%
	cervical	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	renal tract	0%
	uterine	0%

Figura 2: a paciente RT possui risco de 62,1% de ter câncer ainda não diagnosticado e, correspondentemente, chance de 37,9% de estar isenta da doença. O risco mais significativo é o de desenvolvimento de câncer de mama, chegando a 61,25% de risco.

Fonte: *QCancer*.¹⁵

Por meio da plataforma *Ask2Me*, foram estimados os riscos de desenvolvimento de outros tipos de neoplasias, os quais se mostraram numericamente relevantes. Observou-se que, entre pacientes portadoras de mutação em *BRCA1*, os maiores riscos concentram-se no desenvolvimento de câncer de mama contralateral em indivíduos com histórico prévio de câncer de mama unilateral, bem como de câncer de ovário e câncer de pâncreas (Figuras 3, 4, 5 e 6). De maneira notável, conforme evidenciado pelas estimativas apresentadas abaixo, os riscos aumentam progressivamente com o avanço da idade.¹⁴

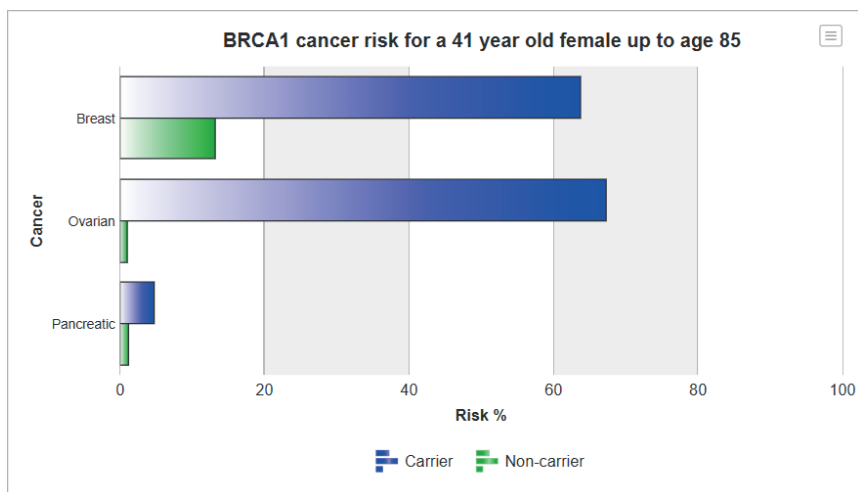


Figura 3: Gráfico ilustrando a maior probabilidade de desenvolvimento de câncer de ovário e pâncreas até os 85 anos em indivíduo de 41 anos portador (azul) quando comparado ao mesmo perfil não portador (verde) da variante patogênica *BRCA1*.

Fonte: Ask2Me.¹⁴

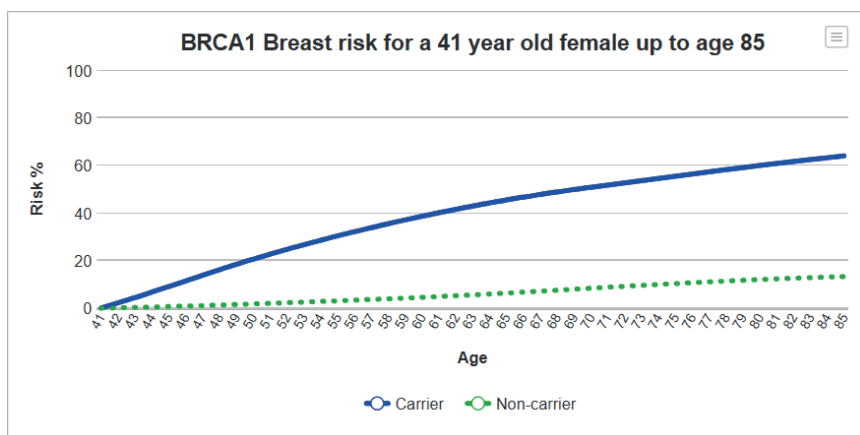


Figura 4: Gráfico ilustrando o maior risco de desenvolvimento de câncer de mama em portadores da mutação em *BRCA1* (azul) quando comparados a não portadores (verde) à medida que ocorre o envelhecimento. Fonte: Ask2Me.¹⁴

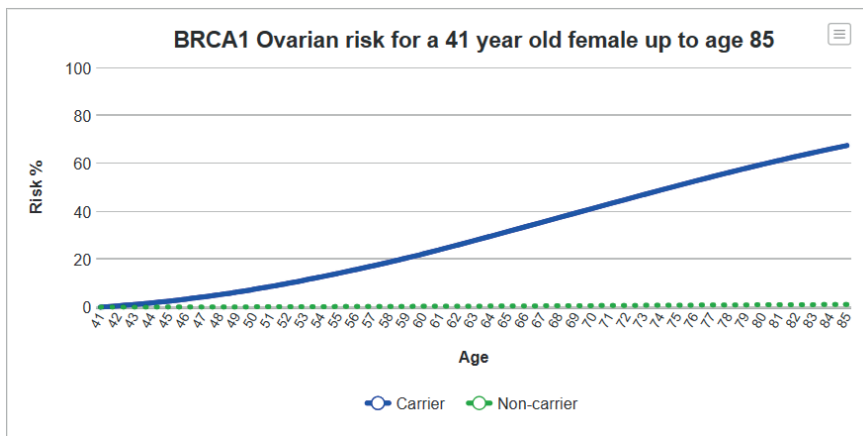


Figura 5: Gráfico ilustrando o maior risco de desenvolvimento de câncer de ovários em portadores da mutação em *BRCA1* (azul) quando comparados a não portadores (verde) à medida que ocorre o envelhecimento. Fonte: *Ask2Me*.¹⁴

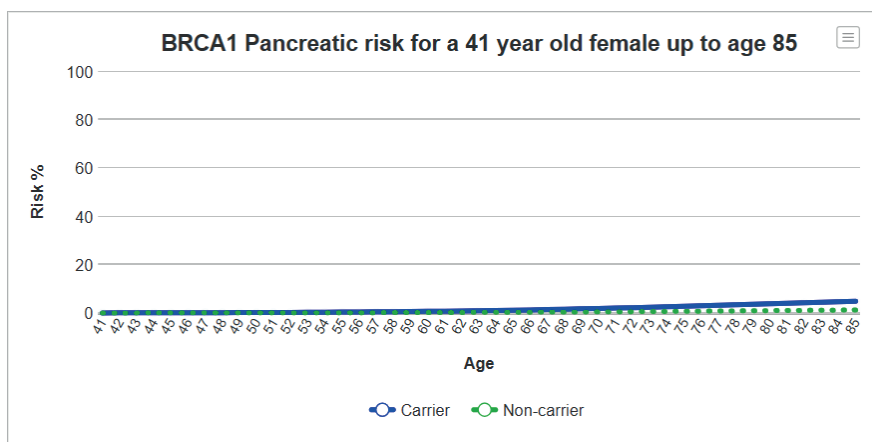


Figura 6: Gráfico ilustrando o risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas em portadores da mutação em *BRCA1* (azul escuro) e em não portadores (verde) à medida que ocorre o envelhecimento. Nota-se que a presença da variante genética aumenta em menos de 10% o risco de desenvolvimento do câncer de pâncreas a partir dos 80 anos. Fonte: *Ask2Me*.¹⁴

DISCUSSÃO

1. Aspectos gerais da Síndrome Hereditária de Câncer e Ovário

A Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (HBOC) é um distúrbio genético de padrão autossômico dominante, caracterizado por uma predisposição ao desenvolvimento de cânceres de mama, ovário, pâncreas e próstata. A maioria dos casos está diretamente associada a mutações genéticas hereditárias nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, que atuam como genes supressores de tumores.

As principais características da síndrome incluem o desenvolvimento de múltiplos tumores primários ao longo da vida, idade de início precoce (geralmente antes dos 50 anos), ocorrência de câncer de mama em homens, histórico familiar de câncer de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal, e tumores com fenótipos específicos. Estes fenótipos variam entre carcinomas triplo-negativos, associados a *BRCA1*, e tumores positivos para receptores hormonais, associados a *BRCA2*.¹⁸

A síndrome é causada pela perda de função dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, essenciais para o reparo de quebras de dupla fita do DNA por recombinação homóloga. Portadores de mutações patogênicas nesses genes apresentam risco acumulado ao longo da vida que pode chegar a 72% para câncer de mama e 44% para câncer de ovário no *BRCA1*, e até 69% para câncer de mama e 17% para câncer de ovário no *BRCA2*. Além desses tumores, há risco aumentado para câncer de pâncreas e próstata em ambos os casos, assim como para câncer de mama masculino e, em menor proporção, melanoma em portadores de mutações em *BRCA2*.^{5,6,16}

2. Relações de hereditariedade e aspectos genéticos

A transmissão das mutações relacionadas à síndrome ocorre por herança autossômica dominante, o que significa que a presença de uma única cópia alterada do gene, em *BRCA1* ou *BRCA2*, é suficiente para determinar predisposição ao câncer. Um portador, homem ou mulher, tem 50% de chance de transmitir a variante patogênica para sua descendência. No caso da paciente relatada, o câncer de mama na mãe e o câncer de ovário na tia materna indicam a transmissão hereditária típica da síndrome.^{5,6}

Os genes *BRCA1* (cromossomo 17q21) e *BRCA2* (cromossomo 13q12-q13) codificam proteínas essenciais para a reparação de danos no DNA, manutenção da estabilidade genômica e regulação do ciclo celular. Mutações germinativas nesses genes resultam na perda de sua função supressora de tumores, levando ao acúmulo de alterações genéticas e à carcinogênese. Isso implica que 50% dos cânceres de mama hereditários estejam associados a mutações no *BRCA1* e 40% no *BRCA2*. Para o câncer de ovário hereditário, 90% dos casos relacionam-se a mutações no *BRCA1* e 5 a 10% no *BRCA2*.^{5,6,16}

De acordo com a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), embora *BRCA1* e *BRCA2* sejam os principais genes envolvidos, outros genes de alta ou moderada penetrância, como *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* e *STK11*, também estão relacionados ao aumento de risco para mama e/ou ovário e podem ser incluídos em painéis de testagem multigênica. Além disso, características populacionais, como a etnia, afetam a prevalência de mutações, sendo reconhecidas mutações fundadoras em determinados grupos, como os judeus Ashkenazi e grupos latino-americanos, incluindo o Brasil.^{10,16}

3. Fatores relacionados à realização de testes genéticos

A identificação de portadores de variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* é essencial para orientar estratégias de prevenção, rastreamento precoce e aconselhamento. A indicação para testagem genética se baseia principalmente em história familiar sugestiva, idade precoce no diagnóstico, ocorrência de câncer bilateral ou múltiplos tumores primários, e casos de câncer de mama em homens ou câncer de ovário em qualquer idade. Segundo a NCCN, a testagem está indicada em indivíduos com câncer de mama diagnosticado até os 50 anos, câncer de ovário epitelial, de trompa de Falópio ou peritoneal em qualquer idade, câncer de mama triplo-negativo até os 60 anos, câncer de mama masculino, dois ou mais cânceres de mama primários em um mesmo indivíduo, câncer de pâncreas, câncer de próstata metastático ou de alto grau, bem como em famílias com múltiplos casos de câncer de mama, ovário, pâncreas e próstata em parentes de primeiro ou segundo grau.^{9,10}

Além dos critérios clínicos, a realização do teste também envolve fatores técnicos e éticos que devem ser discutidos previamente em aconselhamento genético. Esse processo inclui a coleta de uma história familiar detalhada, preferencialmente com três gerações, contemplando idade ao diagnóstico, lateralidade, histologia e confirmação anatomopatológica. Famílias pequenas, com poucas mulheres ou falecimentos precoces, podem levar à subestimação do risco e por isso, os resultados devem ser interpretados com cautela.^{5,10}

Sempre que possível, a testagem deve ser iniciada em indivíduos afetados pela doença, especialmente aqueles com diagnóstico em idade jovem, tumores bilaterais ou múltiplos, e fenótipos sugestivos como o câncer de mama triplo-negativo. Os resultados dos testes podem ser positivos, culminando em intervenções preventivas e rastreamento direcionado, além da testagem em cascata para familiares. Quando o resultado é negativo, não há exclusão completa da presença de risco hereditário, devendo ser interpretado de acordo com a história familiar e pessoal.¹⁰

Por fim, a NCCN enfatiza que a realização de testes genéticos deve considerar não apenas a dimensão clínica, mas também as implicações psicossociais, reprodutivas e éticas, incluindo questões de confidencialidade, impacto emocional, possibilidade de discriminação e necessidade de comunicação dos resultados aos familiares em risco.¹⁰

4. Teste genético e implicações clínicas

O rastreamento genético consiste na análise laboratorial de amostras biológicas, geralmente de sangue ou saliva, com o objetivo de identificar mutações em genes específicos presentes no DNA. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, os resultados desse rastreamento podem ser classificados como positivos para a mutação investigada, negativos - o que não exclui a possibilidade da presença de outras alterações genéticas, inconclusivos ou positivos para variantes de significado incerto (*variants of uncertain significance* - VUS).^{10,11}

Apesar dos expressivos avanços da genética molecular nas últimas décadas, numerosos genes ainda não apresentam funções completamente elucidadas na literatura científica. Em decorrência disso, variantes inicialmente classificadas como de significado desconhecido são periodicamente reavaliadas em bases de dados especializadas, à medida que novas evidências se tornam disponíveis, permitindo sua eventual reclassificação e, conseqüentemente, o diagnóstico mais preciso e adequado dos indivíduos portadores dessas variantes.^{10,11}

A realização do teste genético para identificação de mutações é de suma importância em pacientes que se enquadram nos critérios estabelecidos pelos *guidelines* do NCCN, uma vez que o rastreamento genético orienta de maneira decisiva o manejo clínico após a identificação de variantes patogênicas.¹¹

No caso em questão, de acordo com a *guideline* do NCCN para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário, o teste genético indicado deve abranger os genes *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11* e *TP53*, todos associados à alta penetrância para susceptibilidade ao câncer de mama. Considerando que a probanda apresentou diagnóstico de câncer de mama antes dos 50 anos, além de histórico familiar significativo - tia materna com câncer de ovário e mãe com câncer de mama bilateral, ela preenche os critérios clínicos para investigação dessa síndrome hereditária. Notavelmente, a paciente apresentou resultado positivo para mutação patogênica no gene *BRCA1*.^{10,11}

5. Seguimento e prevenção

Diante da identificação de mutação patogênica no gene *BRCA1*, os *guidelines* do NCCN recomendam a adoção de um manejo clínico e laboratorial estruturado para mulheres entre 30 e 70 anos, incluindo exames clínicos periódicos a cada 6 a 12 meses, mamografia anual - associada à ultrassonografia mamária em casos de mamas densas - e ressonância magnética das mamas com e sem contraste realizada anualmente, com o objetivo de rastreamento precoce de neoplasias mamárias.²

Ademais, considerando a associação da mutação em *BRCA1* com outros tipos de neoplasias, como câncer de pâncreas, neoplasias cutâneas e câncer gástrico, recomenda-se a realização periódica de exames de imagem, incluindo ultrassonografia, ressonância magnética abdominal e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, método que permite a avaliação da vesícula biliar, do pâncreas, do fígado e das vias biliares. Complementarmente, consultas dermatológicas regulares são indicadas, visando à detecção precoce de possíveis melanomas.²

Ademais, no *guideline* de redução de riscos para câncer de mama, após a descoberta da predisposição patológica, deve-se aconselhar a respeito de um estilo de vida saudável e opções para redução de risco. A partir desse ponto a paciente possui duas possibilidades: aderir à terapia reducional ou não aderir. Ao escolher pela diminuição do risco, a paciente pré menopausa inicia tratamento com Tamoxifen (modulador seletivo dos receptores de estrogênio) e realiza triagens clínicas rotineiras com acompanhamento ginecológico e oftalmológico. A cirurgia de mastectomia bilateral é aconselhada como profilaxia, mas deve-se ter amplo entendimento a respeito do grau de proteção (diminuição de risco de câncer de mama em, no mínimo, 90%), as opções de reconstrução e os riscos que envolvem a cirurgia. Além desse procedimento cirúrgico, a salpingooforectomia é aconselhada para redução de 80% do risco de câncer de ovário, trompas e peritoneal e de redução de 50% do risco de câncer de mama.¹⁹

CONCLUSÃO

O câncer de mama relacionado a mutações no gene *BRCA1* traz consequências extensas e de natureza complexa. Os pacientes acometidos lidam com obstáculos relevantes ao longo do tratamento, que muitas vezes requer abordagens terapêuticas intensivas e intervenções cirúrgicas de grande impacto. É de absoluta importância a investigação genética em pacientes com histórico pessoal e familiar sugestivo de predisposição hereditária ao câncer. A confirmação da mutação patogênica no gene *BRCA1*, associada ao diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, reforça o papel dos genes *BRCA1/BRCA2* no HBOC, além do risco de outros cânceres associados, em menor grau, a essa mutação.

Do ponto de vista clínico, o reconhecimento desse perfil genético não apenas permite compreender melhor a história natural da doença, mas também direcionar condutas de rastreamento, aconselhamento genético e estratégias de prevenção, tanto para a paciente quanto para seus familiares em risco.

Diante da evolução das tecnologias em saúde, as ferramentas de bioinformática, como o *Family History Tool (Invitae)*, *Q Cancer* e *Ask2Me* foram fundamentais para a elaboração da conduta clínica. Elas permitiram quantificar o risco individual e familiar, visualizar o padrão de herança e estimar a probabilidade de neoplasias associadas ao *BRCA1*, fornecendo dados necessários para decisões de rastreamento, aconselhamento genético e cirurgias profiláticas.

O manejo de casos como este exige abordagem multidisciplinar, contemplando diagnóstico precoce, definição terapêutica individualizada e vigilância intensiva. A identificação da mutação germinativa oferece oportunidade de intervenção preventiva: inclusão da ressonância magnética no programa de rastreamento de câncer de mama, com cirurgias profiláticas, como mastectomia e salpingooforectomia profilática bilateral, sendo importante levar o contexto clínico e psicossocial da paciente em consideração. Essas questões geram impacto significativo no prognóstico, reafirmando a relevância da integração entre genética e oncologia na prática clínica contemporânea.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesse envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. View of Clinical-epidemiological profile of women undergoing oncological treatment for invasive ductal breast carcinoma [Internet]. . 2025 [cited 2025 Aug 20]. Available from: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/11836/10642>
2. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. 2008;17(7):1723–30.

3. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. 1996;77(11):2318–24.
4. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. 1993;52(4):678–701.
5. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. and -associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1998 [updated 2025 Mar 20; cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
6. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
7. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in or . 2010;28(14):2404–10.
8. Disner E, Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica. Como funciona o rastreamento genético para o câncer de mama [Internet]. ; 2024 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://sbco.org.br/como-funciona-o-rastreamento-genetico-para-o-cancer-de-mama/>
9. *National Comprehensive Cancer Network*. [Internet]. Fort Washington (PA): NCCN; 2025 [cited 2025 Aug 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
10. *National Comprehensive Cancer Network*. [Internet]. Fort Washington (PA): NCCN; 2025 [cited 2025 Aug 22]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1545>
11. Ministério da Saúde (BR). Tamoxifeno comprimido 20 mg: apresentações padronizadas e acesso [Internet]. Brasília: Gov.br; 2024 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/532346/Tamoxifeno.pdf>
12. National Cancer Institute. *BRCA* gene changes: cancer risk and genetic testing [Internet]. ; 2024 [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>
13. Ask2Me™ – All Syndromes Known to Man Evaluator [Internet]. Available from: <https://ask2me.org>
14. *Q Cancer* [Internet]. Available from: <https://www.qcancer.org>

15. *Invitae Family History Tool* [Internet]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>
16. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. 2021;28(6):1167–80.
17. Síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario: aplicación clínica / Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Clinical application [Internet]. [S.l.: s.n.]; [cited 2025 Aug 15]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173505020300302>
18. Webiq-Webiq.com.br. Colangiopancreatografia Endoscópica Retrógrada [Internet]. ;2019 [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://felipegastro.com.br/colangiopancreatografia-endoscopica-retrograda/>
19. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009;101(2):80–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn442>