



PANORAMA BRASILEIRO E MUNDIAL DA PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA A SÍNDROME DO CÂNCER HEREDITÁRIO DE MAMA E OVÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

BRAZILIAN AND GLOBAL OVERVIEW OF GENETIC PREDISPOSITION FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

Isabela Ramos Forlin^{1*}, Júlia Fernandes Silva², Eduardo Eiji Fernandes Seguchi³, Clarissa Torresan⁴

¹ Acadêmico permanente do Programa de Medicina de Graduação da Universidade Cesumar – UNICESUMAR, ² Acadêmico permanente do Programa de Medicina de Graduação da Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Maringá (PR), Brasil,³ Acadêmico permanente do Programa de Medicina de Graduação da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUCCAMP,⁴ Doutora. Professora permanente do Programa de Medicina de Graduação da Universidade Cesumar–UNICESUMAR, Maringá (PR), Brasil.

*Autor correspondente: Júlia Fernandes Silva – Email: julia.medcesu@gmail.com.

Recebido: 28 ago. 2024

Aceito: 12 dez. 2024

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.



RESUMO: Objetivo: Este estudo objetivou uma revisão sistemática da literatura sobre o cenário dos testes de predisposição genética para a Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário no Brasil e no mundo, especificamente quanto aos genes BRCA1 e BRCA2. Método: Busca pelas palavras-chave “Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário”, “Teste Genético”, “Gene BRCA1” e “Gene BRCA2”, e da aplicação dos critérios de exclusão e inclusão. Resultados: Foram identificados 116.159 artigos, com 36 atendendo aos critérios de inclusão. Ressaltou-se a importância da adequação das diretrizes às necessidades específicas das populações, cruciais para o acompanhamento, considerando fatores além do teste em si. Conclusão: Concluiu-se que há vantagem em identificar mutações específicas nas regiões demográficas considerando a grande heterogeneidade do país e que a inclusão do teste de predisposição genética para a Síndrome HBOC no Sistema Único de Saúde é viável e benéfica para a população brasileira.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário; Testes Genéticos; Gene BRCA1; Gene BRCA2.

ABSTRACT: Objective: This study aimed to perform a systematic literature review on the scenario of genetic predisposition testing for the Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in Brazil and worldwide, specifically regarding the BRCA1 and BRCA2 genes. Method: Through the search of the keywords “Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome,” “Genetic Testing,” “BRCA1 Gene,” and “BRCA2 Gene,” and the application of exclusion and inclusion criteria. Results: The total of articles identified was 116,159, with 36 meeting the inclusion criteria. The results highlighted the importance of tailoring guidelines to meet the specific needs of different populations, crucial for patient follow-up, considering factors beyond the test itself. Conclusion: It was concluded that there is an advantage in identifying specific mutations in the demographic regions considering the country's great heterogeneity and that the inclusion of genetic predisposition testing for HBOC Syndrome in the Unified Health System is feasible and beneficial for the Brazilian population.

KEYWORDS: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome; Genetic Testing; BRCA1 Gene; BRCA2 Gene.

INTRODUÇÃO

O câncer representa um grupo de mais de 100 tumores caracterizados pelo crescimento celular descontrolado⁽¹⁾ que ocorre quando a proliferação e diferenciação celular perdem a regulação direta ou indireta por genes supressores de tumores ou proto-oncogenes. A rápida divisão torna as células agressivas e invasivas, dando a elas a capacidade de se espalhar para outros tecidos e órgãos^(2,3).

Devido à imprevisibilidade da doença, o câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, com uma em cada seis mortes relacionadas à doença. Em 2018, o câncer foi responsável por 9,6 milhões de mortes globalmente⁽³⁾.

Entre os tipos de câncer com maior relevância e impacto epidemiológico, destaca-se o câncer de mama. É o segundo câncer mais comum no mundo e o mais diagnosticado. No entanto, apesar do diagnóstico, ainda apresenta alta taxa de mortalidade⁽³⁾. Estima-se que até 2030 serão registrados 2,74 milhões de novos casos em todo o mundo^(4,5). No Brasil, estima-se que uma em cada doze mulheres desenvolverá essa condição ao longo da vida.

Em 2020, foram registrados 73.610 novos casos da doença, além de 17.825 mortes, corroborando o cenário mundial. É o câncer mais comum e mortal entre as mulheres, e a tendência é que até 2030, o número de novos casos aumente para 110.000 casos por ano. In Brazil, it is estimated that one in every twelve women will develop this condition during their lifetime.

Alinhado ao cenário global, o Brasil registrou 73.610 novos casos da doença em 2020 e 17.825 mortes, com projeções sugerindo um aumento para 110.000 novos casos anuais até 2030^(4,6,7). Nas últimas décadas, este cenário alarmante provocou mudanças significativas nas abordagens ao câncer, impulsionadas pelos avanços na medicina e na tecnologia que transformaram a doença de uma condição inespecífica e incurável em uma condição prevenível e muitas vezes tratável⁽⁸⁾.

Em relação aos fatores biológicos envolvidos na gênese da doença, 5% a 10% de todos os casos de câncer de mama estão ligados a mutações genéticas hereditárias de alta penetrância⁽⁹⁾. A Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC) predispõe os portadores a um risco maior de desenvolver câncer de mama e ovário em idade precoce, bem como outros tipos de câncer, como melanoma, câncer de pâncreas e câncer de próstata^(6,10,11).

Os exames de avaliação mutagênica são realizados por meio de coleta de amostras de sangue, com foco principal nos genes BRCA1, BRCA2 e TP53 devido à sua importância clínica, com a opção de realizar painéis multigênicos. As técnicas de sequenciamento de DNA demonstram alta sensibilidade e especificidade para detecção de mutações⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Esses procedimentos são essenciais para uma avaliação precisa do risco de câncer hereditário e apoiam consistentemente o diagnóstico de carcinoma de mama, embora sejam menos definitivos para câncer de ovário^(12,15). Esta abordagem é amplamente adotada nos Estados Unidos, Canadá, na maior parte da Europa Ocidental, Polônia e Israel, mas continua limitada em muitos países da América Latina devido aos altos custos e à disponibilidade⁽¹⁶⁾.

No Brasil, os testes genéticos não estão incluídos na lista de serviços cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, portanto, são restritos ao setor privado. Estão disponíveis para indivíduos que atendem a critérios específicos com base no histórico médico pessoal e familiar, restringindo assim o acesso às avaliações necessárias, estratificação de risco e gerenciamento para aqueles com suspeita de HBOC⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Dado o impacto epidemiológico do carcinoma da mama e o papel fundamental das mutações genéticas na prevenção, diagnóstico precoce, tratamento, prognóstico e aconselhamento genético^(6,14), este estudo delinea o panorama dos testes de predisposição genética para a Síndrome HBOC no Brasil

em comparação com o resto do mundo, reconhecendo o foco limitado em testes genéticos na população brasileira.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura que visa fornecer uma revisão teórica do conceito de justiça reprodutiva, seus fundamentos e sua relação com direitos humanos, equidade de gênero e promoção da saúde, analisando marcos históricos e implicações práticas.

Para aumentar a robustez do artigo e alinhar-se ao tipo de artigo supracitado, foi aplicado um protocolo de elegibilidade e análise de dados com base no modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), seguido pela criação de um fluxograma com o protocolo metodológico proposto⁽²⁰⁾.

Após a definição da questão de pesquisa, o protocolo de busca foi desenvolvido utilizando termos de busca, bases de dados, critérios de inclusão/exclusão e inclusão dos artigos selecionados.

Os termos de busca foram baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português. Foram eles: Síndrome Hereditária do Câncer de Mama e Ovário (HBOC), Testes Genéticos, Gene BRCA1, Gene BRCA2.

As fontes para seleção dos artigos incluíram o PubMed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios complementares incluíram dados estatísticos fornecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Instituto Nacional do Câncer (NIH) e Ministério da Saúde.

A coleta de dados ocorreu entre dezembro de 2022 e dezembro de 2023, seguida de triagem e elegibilidade nos meses subsequentes. Foram empregadas normas de identificação, seleção e elaboração, de modo que os trabalhos analisados foram selecionados com base nos objetivos iniciais da análise e pela aplicação de um método de seleção explícito⁽²¹⁾.

Após a identificação dos artigos contendo as palavras-chave selecionadas, foi aplicado um filtro inicial de tempo (2013 a 2023) e filtro de idioma (português, inglês e espanhol).

Os critérios de exclusão durante o processo de triagem e seleção incluíram: duplicação, sobreposição inter e intrabase de dados, idioma, ano de publicação, textos incompletos, artigos editoriais, título, palavras-chave e resumo.

Os artigos selecionados foram submetidos à leitura exploratória, considerando os objetivos do artigo, resultados com intervenções ou análises apropriadas para esta revisão.

Após esta etapa, os artigos foram lidos e analisados (tema qualitativo)⁽²²⁾, para identificar as principais abordagens para testes genéticos para HBOC e posteriormente sistematizados em folhas de análise padronizadas contendo informações relevantes como título do artigo, periódico, ano, país alvo, campo de estudo, tipo de estudo, objetivo geral, metodologia, conceitos, temas, resultados e observações adicionais consideradas necessárias.

A busca inicial resultou na identificação de 116.159 artigos usando o filtro inicial (descrito anteriormente na metodologia). O número de artigos foi reduzido pela metade apenas com a aplicação dos filtros iniciais para o período e os idiomas descritos anteriormente; conseqüentemente, o número continuou a diminuir à medida que os critérios de exclusão foram aplicados (Figura 1).

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 36 artigos foram incluídos no trabalho final. Os artigos selecionados foram exibidos na Tabela 1 juntamente com o país de origem do respectivo estudo e o objetivo central do trabalho (Figura 2).

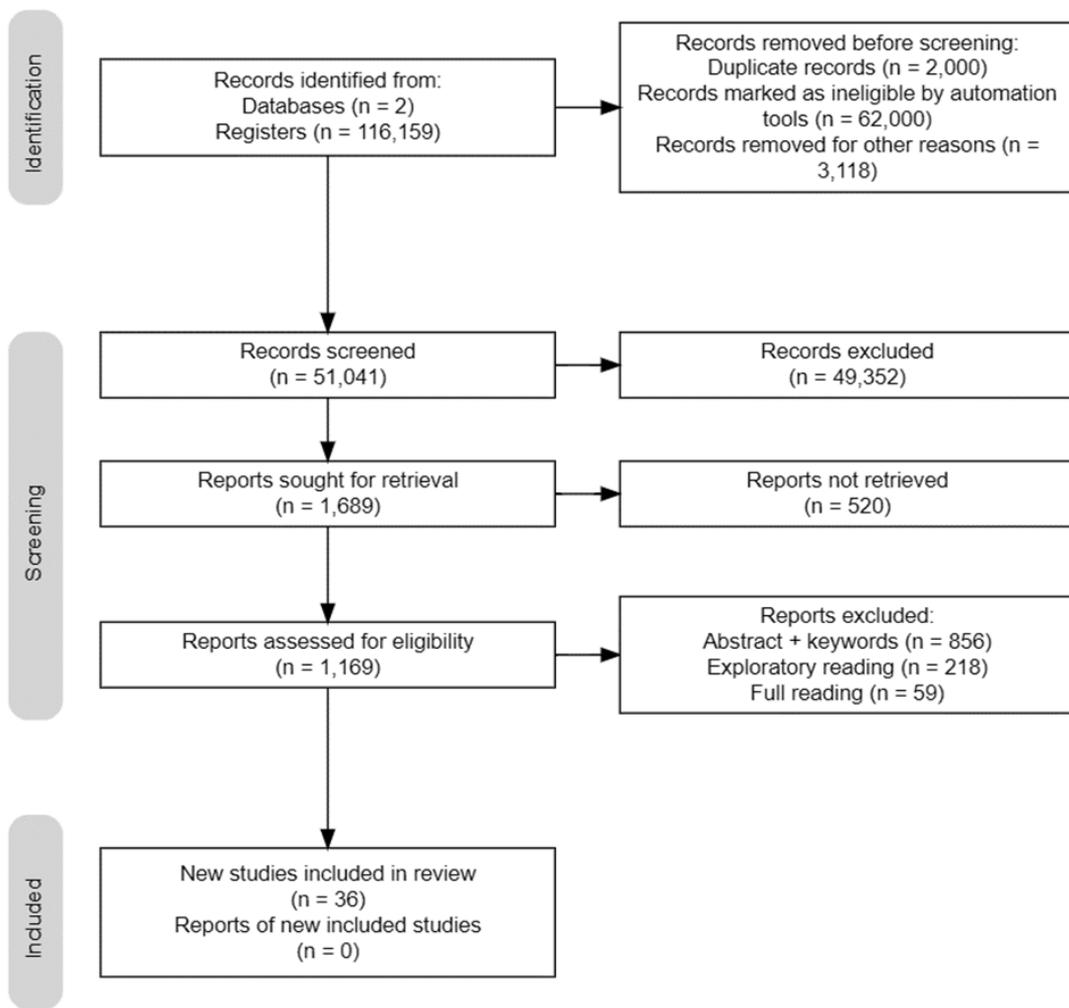


Figura 1. Triagem de artigos identificados nas bases de dados PubMed e VHL com base no protocolo de busca pré-estabelecido na metodologia.

Fonte: Os autores.

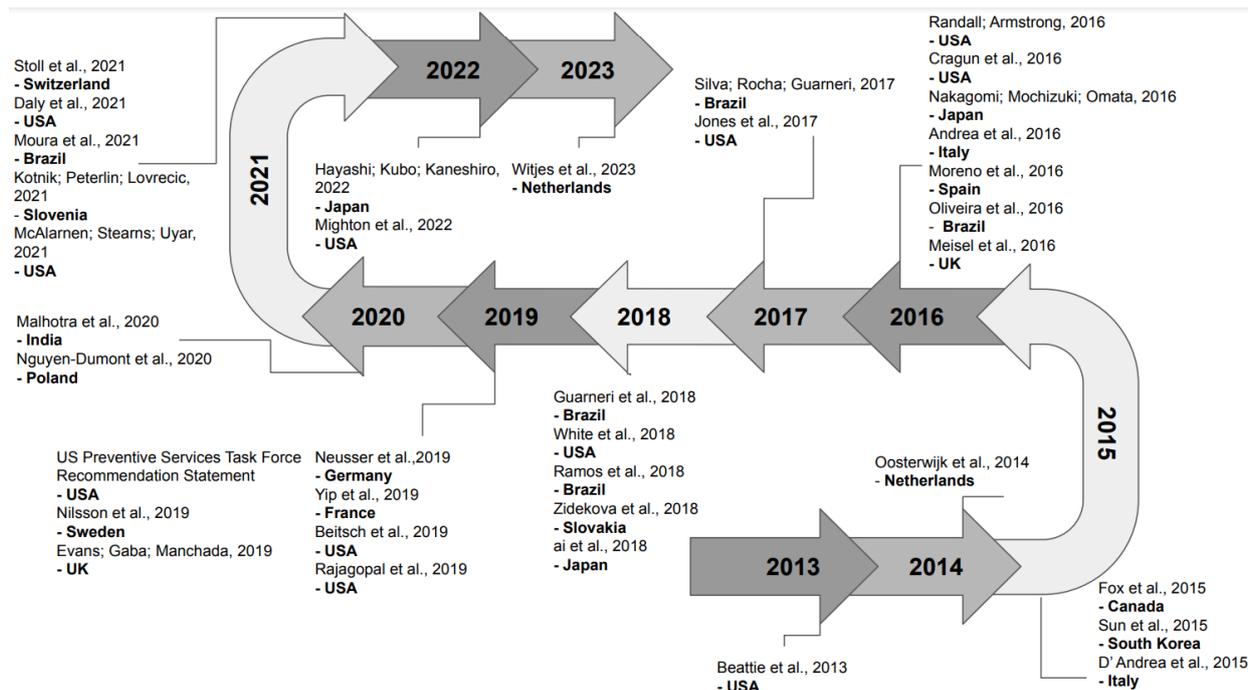


Figura 2. Linha do tempo mostrando a distribuição dos estudos globais incluídos no estudo final.

Fonte: Os autores.

Embora este estudo tenha contribuído significativamente para a compreensão do tópico em questão, é importante reconhecer suas limitações. Essas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados e extrapolar as conclusões para contextos mais amplos. Uma das principais limitações deste estudo é a possibilidade de viés de seleção. Devido aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, certos grupos populacionais específicos podem ter sido sub-representados ou super-representados na amostra, afetando a generalização dos resultados para toda a população-alvo.

Além disso, a exclusão de certos subgrupos pode ter influenciado a validade interna do estudo. Como meio de minimizar esse viés, não apenas os artigos encontrados manualmente pelos autores foram considerados; todos os artigos contendo as palavras-chave selecionadas foram baixados e analisados de alguma forma. Além disso, também há vieses de relato, pois os estudos incluídos na revisão podem não relatar todos os resultados ou desfechos relevantes, especialmente se os resultados forem negativos ou não estatisticamente significativos. Para reduzir esse problema, todos os artigos foram analisados e sistematizados com base nos mesmos tópicos, permitindo uma análise abrangente de todos os artigos pré-selecionados.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, não foi necessário solicitar aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. A pesquisa conduzida garante transparência e integridade ao afirmar a ausência de conflitos de interesse. Por meio da adesão meticulosa às diretrizes éticas e práticas de divulgação, o estudo mantém um rigoroso padrão de imparcialidade.

Esse compromisso com a objetividade promove confiança e credibilidade nas descobertas, reforçando a credibilidade dos resultados da pesquisa. O trabalho em questão é um exemplo eloquente de uma iniciativa desprovida de motivação financeira ou ganhos materiais.

A análise temática deles permitiu a identificação de três categorias principais de resultados: (1) disponibilidade e acessibilidade de testes genéticos, (2) critérios para condução e impacto dos resultados na conduta médica e, superficialmente, (3) custo-benefício para os sistemas de saúde ao redor do mundo.

RESULTADOS

Entre os 36 artigos selecionados das bases de dados, mais de 18 nacionalidades foram identificadas, demonstrando que os resultados refletem a realidade vivenciada ao redor do mundo. No entanto, mais de um terço foram conduzidos ou direcionados à população dos EUA. Isso pode ser explicado não apenas pela familiaridade dos pesquisadores dos EUA com o tema, mas também pela maior disponibilidade de recursos acadêmicos, financiamento de pesquisa e centralidade do país (Tabela 1).

No geral, houve uma similaridade notável no número de publicações ao longo dos anos, indicando que o tema não perdeu relevância de pesquisa ao longo do tempo, apesar do grande número de trabalhos já publicados.

1	Update Swiss guideline for counseling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer	Stoll et al., 2021	Suíça	Revisão literária com o intuito de atualizar as recomendações para testagem genética em indivíduos de alto risco para desenvolver câncer
2	<i>USPSTF Recommendations for BRCA1 and BRCA2 Testing in the Context of a Transformative National Cancer Control Plan</i>	Rajagopal et al., 2019	EUA	O USPSTF descreve novas recomendações para o manejo do risco, aconselhamento e testagem genética para o gene BRCA1 e BRCA2
3	<i>The sooner the better: Genetic testing following ovarian cancer diagnosis</i>	Fox et al., 2015	Canadá	Compreender em que momento, durante o tratamento para câncer seroso de ovário, as pacientes optam por se submeterem a testagem genética, além de verificar os fatores que influenciam nessa decisão
4	<i>The most efficient and effective BRCA1/2 testing strategy in epithelial ovarian cancer: Tumor-First or Germline-First?</i>	Witjes et al., 2023	Holanda	Modelo analítico que compara duas estratégias de testagem para BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de ovário: I) Uso do DNA do tumor como teste que precede a testagem genética. II) Testagem genética anterior à testagem do DNA do tumor
5	<i>Participation of Korean families at high risk for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2 genetic testing</i>	Sun et al., 2015	Coreia do Sul	Determinar a adesão à testagem genética de BRCA para pacientes de alto risco de desenvolver câncer de mama; Além de evidenciar os motivos pelos quais alguns indivíduos não participam da testagem, mesmo tendo indicação
6	<i>The budgetary impact of genetic testing for hereditary breast cancer for the statutory health insurance</i>	Neusser et al., 2019	Alemanha	Realizar um modelo analítico para verificar o impacto econômico da testagem do BRCA e outros genes em indivíduos de alto risco dentro do sistema de saúde alemão
7	<i>Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan</i>	Arai et al., 2017	Japão	Análise do sistema de registro de dados de testagem para BRCA1 e BRCA2 em plataforma eletrônica e sistema do "Japanese HBOC Consortium" (JHC).
8	<i>Genetic and demographic factors of a Brazilian population sample at-risk of hereditary breast and ovarian cancer</i>	Guarneri et al., 2018	Brasil	Levantar as características genéticas e sociodemográficas dos pacientes considerados de alto risco para desenvolver HBOC
9	<i>Genetic medicine is accelerating in Japan</i>	Hayashi; Kubo; Kaneshiro, 2022	Japão	Um estudo de fase III multilocal para comparar a segurança e eficácia do Olaparib como terapia adjuvante para pacientes com alto risco para desenvolver câncer de mama BRCA relacionado e para pacientes HER 2 negativo que estão em quimio neoadjuvante

10	<i>Genetic counseling, cancer screening, breast cancer characteristics, and general health among a diverse population of BRCA genetic testers</i>	Beattie et al., 2013	EUA	Comparar as características sócio demográficas dos pacientes em processo de testagem para BRCA, acompanhamento genético, diagnóstico e tratamento de câncer em dois hospitais diferentes, sendo um público e outro universitário
11	<i>Genetic Counseling, Testing, and Management of HBOC in India: An Expert Consensus Document from Indian Society of Medical and Pediatric Oncology</i>	Malhotra et al., 2020	Índia	Criar recomendações para a testagem genética de HBOC na Índia, baseando-se nos guidelines atuais já existentes de outros países
12	<i>Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families</i>	Oosterwijk et al., 2014	Holanda	Indicações e implicações do processo de testagem genética nos pacientes index e seus familiares
13	<i>Genetic testing and personalized ovarian cancer screening: a survey of public attitudes</i>	Meisel et al., 2017	UK	Identificar os preditores pessoais e demográficos que influenciam na decisão para testagem genética e screening de estratificação de risco para desenvolver câncer de ovário, em mulheres do Reino Unido
14	<i>Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer: The Decision to Decline</i>	White et al., 2018	EUA	De que maneira as características sociodemográficas influenciam na decisão das pacientes de aderir à testagem genética para BRCA1 e BRCA2
15	<i>Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of BRCA1 and BRCA2 be recommended for women with breast and ovarian cancer?</i>	Nguyen-Dumont et al., 2020	Polônia	Obter as características das mutações patogênicas do BRCAx em mulheres polonesas e ucranianas diagnosticadas com câncer de mama ou ovário
16	<i>Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021</i>	Daly et al., 2021	EUA	Avaliação do risco para desenvolver câncer de mama e <i>guideline</i> prático do manejo dos pacientes com variantes no BRCA1 e BRCA2
17	<i>Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics</i>	Moreno et al., 2015	Espanha	Verificar as novas tecnologias relacionadas à testagem do BRCA1 e BRCA2 para câncer de mama e ovário hereditário e suas novas implicações clínicas
18	<i>Global Disparities in Breast Cancer Genetics Testing, Counseling and Management</i>	Yip et al., 2019	França	Transcrição do workshop realizado na Suíça em Agosto de 2017, com foco na genética do câncer de mama ao redor do mundo
19	<i>Health Care Disparities in Hereditary Ovarian Cancer: Are We Reaching the Underserved Population?</i>	Randall; Armstrong, 2016	EUA	Expor as disparidades encontradas na testagem dos genes BRCA1 e BRCA2, além das implicações clínicas que resultam delas

20	<i>Hereditary Breast and Ovarian Cancer Screening Syndrome Profile in Women Diagnosed with Breast Cancer from Paraná State Southwest</i>	Moura et al., 2021	Brasil	Avaliar o risco de síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC) em pacientes com câncer de mama utilizando a ferramenta <i>Familial History Screening 7 (FHS-7)</i>
21	<i>Hereditary Cancer: Example of a Public Health Approach to Ensure Population Health Benefits of Genetic Medicine</i>	Cragun et al., 2016	EUA	Ressaltar a identificação, prevenção e tratamento do câncer hereditário como uma importante preocupação de saúde pública
22	<i>Written pretest information and germline BRCA1/2 pathogenic variant testing in unselected breast cancer patients: predictors of testing uptake</i>	Nilsson et al., 2018	Suécia	Avaliar os preditores da realização de testes entre pacientes com câncer de mama que passaram pela testagem da linha germinativa do BRCA1/2
23	<i>Willingness of Japanese patients with breast cancer to have genetic testing of BRCA without burden of expenses</i>	Nakagomi; Mochizuki; Omata, 2015	Japão	Levantar dados sobre aceitação e participação no processo de testagem genética em regiões menos urbanas, fora de Tóquio
24	<i>Which BRCA genetic testing programs are ready for implementation in health care? A systematic review of economic evaluations</i>	Andrea et al., 2016	Itália	Identificar as principais estratégias de testagem para BRCA1 e para BRCA2 e seus respectivos custos-benefícios
25	<i>Validation of NCCN criteria for genetic testing in HBOC syndrome in Brazil</i>	Silva; Rocha; Guarneri, 2017	Brasil	Identificar, na população brasileira, as variáveis relevantes que atendem aos critérios de testes genéticos de pacientes com HBOC e identificar, na população estudada, as mutações genéticas e sua frequência
26	<i>Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle?</i>	Beitsch et al., 2019	EUA	Determinar se há diferença na incidência de variantes acionáveis entre os pacientes que atenderam às diretrizes de testagem da NCCN de 2017 e aqueles que não o fizeram
27	<i>Screening of the BRCA1 gene in Brazilian patients with breast and/or ovarian cancer via high-resolution melting reaction analysis</i>	Oliveira et al., 2015	Brasil	Avaliar o perfil das mutações no BRCA1 entre mulheres brasileiras afetadas por câncer com fatores de risco definidos para síndrome hereditária de câncer de mama e ovário (HBOC), na região Centro-Oeste de Minas Gerais
28	<i>Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer</i>	US Preventive Services Task Force Recommendation Statement	EUA	Atualizar a recomendação da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) de 2013 sobre avaliação de risco, aconselhamento genético e testes genéticos para câncer BRCA relacionado
29	<i>Rapid screening test of most frequent BRCA1/BRCA2</i>	Zidekova et al., 2017	Eslováquia	Descrever uma abordagem rápida e compreensiva para a detecção das mutações patogênicas do BRCA1 e BRCA2 mais comuns

	<i>pathogenic variants in the NGS era</i>			na população afetada por HBOC na Eslováquia
30	<i>Population-based genetic testing for Women's cancer prevention</i>	Evans; Gaba; Manchada, 2020	UK	Revisar os testes genéticos populacionais (Diferenças entre os testes PBGT e FHM)
31	<i>Predictors of BRCA1/2 genetic testing among Black women with breast cancer: a population-based study</i>	Jones et al., 2017	EUA	Identificar os preditores de testes de BRCA entre mulheres negras tratadas de câncer de mama e examinar as diferenças entre aquelas que foram previamente testadas para BRCA e não testadas.
32	<i>Identification of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer in a sample of 1000 Slovenian women: a comparison of guidelines</i>	Kotnik; Peterlin; Lovrecic, 2021	Eslovênia	Comparação entre as diretrizes de três organizações: <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> , <i>American College of Medical Genetics em cooperação com a National Society of Genetic Counselors (ACMG/NSGC)</i> e <i>Society of Gynecologic Oncology (SGO)</i> .
33	<i>Genetic testing and economic evaluations: a systematic review of the literature</i>	Andrea et al., 2015	Itália	Avaliar a custo-efetividade dos testes genéticos
34	<i>Cost effectiveness of the cancer prevention program for carriers of the BRCA1/2 mutation</i>	Ramos et al., 2018	Brasil	Analisar a relação custo-efetividade do programa de diagnóstico da mutação germinativa nos genes BRCA1/2 e de estratégias preventivas para familiares de pacientes com diagnóstico de câncer de ovário associado a esta mutação
35	<i>Challenges of Genomic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancers</i>	McAlarnen; Stearns; Uyar, 2021	EUA	Verificar os problemas resultantes do uso de testes genéticos da linhagem germinativa para HBOC
36	<i>From the patient to the population: use of genomics for population screening</i>	Mighton et al., 2022	EUA	Identificar critérios de inclusão dos testes de triagem e suas características

Tabela 1. Tabulação de artigos selecionados incluídos no artigo final.

Fonte: Os autores.

USPSTF: United States Preventive Services Task Force; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ACMG/NSGC: American College of Medical Genetics em cooperação com a National Society of Genetic Counselors; SGO: Society of Gynecologic Oncology; HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer.

DISPONIBILIDADE E ACESSIBILIDADE DE TESTES GENÉTICOS

Os testes genéticos, assim como outras triagens, têm vários fatores que influenciam sua execução adequada. Um estudo foi conduzido no Reino Unido para identificar preditores pessoais de mulheres no país em relação aos testes HBOC e concluiu que mais de 65% das entrevistadas concordaram com os testes genéticos, com a grande maioria tendo concluído o ensino superior, correlacionando assim a adesão aos testes com o nível de educação⁽²³⁾.

Corroboram estes, sobre o país e acrescentam que os aspectos psicológicos também são preditores da testagem, sugerindo assim que adiar o procedimento para buscar mais informações sobre ele pode aumentar o custo-efetividade da testagem⁽²⁴⁾. Além disso, em estudo realizado na Coreia do

Sul concordam com este achado, identificando que o atendimento personalizado reduz a ansiedade sobre a testagem e aumenta a adesão do paciente⁽²⁵⁾.

Além do aspecto acadêmico, vários estudos identificaram disparidades étnicas na tomada de decisões e no momento do teste: mulheres etnicamente diversas têm menos probabilidades de se submeterem ao teste em comparação com mulheres brancas, mesmo com riscos semelhantes^(26–28).

Esta premissa é apoiada por um estudo norte-americano que destaca uma disparidade significativa no diagnóstico e no acompanhamento da síndrome HBOC entre mulheres afrodescendentes e brancas. Embora a prevalência de mutações BRCA1/2 seja semelhante ou potencialmente maior em mulheres afrodescendentes, estudos revelam que apenas uma em cada sete mulheres neste grupo com mutações BRCA1/2 que atendem aos critérios de teste são submetidas a testes. Além disso, mulheres afrodescendentes têm menos probabilidade de acessar o teste BRCA1/2, receber aconselhamento genético e aderir aos tratamentos recomendados⁽²⁹⁾.

Um estudo comparativo entre dois hospitais norte-americanos — um público e um universitário — reafirmou diferenças no perfil dos pacientes testados, o que levou a variações no aconselhamento pós-teste. Em contraste, um estudo canadense não identificou uma relação com idade, etnia ou escolaridade^(30,31).

A predominância de estudos indica disparidades sociais nos testes. Em um estudo sueco, apoiam essa premissa de que a adesão aos testes varia entre diferentes subgrupos de acordo com fatores relacionados ao paciente, o que ajuda os profissionais de saúde a identificar aqueles com menor probabilidade de se submeter a testes genéticos⁽³²⁾.

No entanto, isto também levanta preocupações sobre se os profissionais de saúde estão adequadamente formados, como foi observado no Japão, onde, embora o serviço seja gratuito, o sistema de aconselhamento não consegue satisfazer a procura e pode ser insuficiente para persuadir a população de alto risco a submeter-se a testes genéticos⁽³³⁾.

O número de profissionais treinados é muito limitado; nos Estados Unidos, há apenas 700 profissionais de saúde especializados. Na Suíça, o aconselhamento psicológico é obrigatório antes e depois dos testes, então os planos de seguro saúde cobrem apenas o custo dos testes após o aconselhamento^(27,34,35).

DESCRIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS E AS REPERCUSSÕES NA PRÁTICA MÉDICA (TESTES E CONDUTA)

A falta de conscientização, desinformação, compreensão do risco, acesso equitativo a cuidados especializados, recursos e custos são fatores que contribuem para a desigualdade no acesso a testes, seus benefícios, acesso à informação, tratamento e aconselhamento genético^(27–29).

Na França, um país europeu bem desenvolvido, os serviços genéticos são avançados em países mais ricos, enquanto escassos em países em desenvolvimento/emergentes. Os autores também discutiram o projeto *GenTEE*, que visa identificar a lacuna de conhecimento atual em países emergentes (Argentina, Brasil, China, Egito, Índia, Omã, Filipinas e África do Sul) e promover a colaboração internacional para aumentar a preparação e o conhecimento entre profissionais generalistas⁽³⁶⁾.

Em um estudo norte-americano, foi proposto envolver e educar médicos não geneticistas e/ou oncologistas para garantir que os pacientes tenham acesso a serviços genômicos competentes. A interpretação dos resultados é complexa e normalmente requer aconselhamento genético pós-teste para a família portadora da mutação, permitindo quantificação de risco e opções de gerenciamento^(37,38).

Deve-se ter cuidado para evitar vieses na pesquisa, análise de dados e interpretação desses resultados, minimizando mutações de relevância clínica indeterminada, pois se houver deficiências no processo, elas podem causar preocupações e incertezas desnecessárias para as famílias.⁽³⁹⁻⁴¹⁾

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) recomenda que os médicos de atenção primária avaliem mulheres com histórico pessoal ou familiar de câncer de mama, ovário, tuba ou peritoneal ou que tenham ancestralidade associada a mutações em BRCA1 e BRCA2 com uma breve ferramenta apropriada para avaliação de risco familiar. A avaliação de risco de rotina, aconselhamento genético ou teste genético não são recomendados para mulheres cujo histórico ou ancestralidade não sugira doenças potencialmente prejudiciais⁽⁴²⁾.

As recomendações de triagem do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* baseiam-se na realização de autoexames das mamas a partir dos 18 anos e na realização de um exame clínico das mamas a cada 6 a 12 meses a partir dos 25 anos. Entre os 25 e os 29 anos, recomenda-se uma ressonância magnética anual, e também é recomendado o acompanhamento pós-teste para aquelas com uma variante patogênica confirmada ou possivelmente patogênica, para iniciar a validação da consulta preventiva⁽⁴³⁾.

Por outro lado, num estudo realizado nos EUA, 49,95% das mulheres preencheram os critérios do NCCN e 50,05% não — uma diferença estatisticamente insignificante, indicando que, embora os critérios tenham elevada validade, não se aplicam a todas as populações da mesma forma⁽⁴⁴⁾. Assim, os critérios NCCN foram um fraco preditor de mutação deletéria nos genes BRCA1 e BRCA2⁽⁴⁵⁾.

Assim, os países devem analisar as variáveis específicas de suas populações residentes para padronizar a avaliação genética, adaptando as diretrizes para cada sistema de saúde. De acordo com um estudo suíço, estabeleceu que indivíduos menores de 18 anos e tumores com baixa malignidade não devem ser submetidos a testes genéticos. No entanto, parentes de um paciente com câncer que não foi testado, indivíduos de alto risco ou aqueles que já têm um fator de risco para a síndrome devem ser testados. Especificamente para judeus asquenazes, foi definido que mutações específicas em BRCA1 (BRCA1: c.68_69delAG, c.5266dupC) e BRCA2 (BRCA2: c.5946delT) devem ser testadas primeiro antes de conduzir um teste abrangente⁽³⁵⁾.

Da mesma forma, estudo desenvolvido no Brasil ressalta a importância de identificar mutações específicas da região ou país para otimizar o processo de testagem⁽⁴⁶⁾. Em contraste, a análise de mulheres ucranianas e polonesas identificou maiores benefícios com o sequenciamento massivo de BRCA1 e BRCA2 em comparação com a análise apenas das mutações mais prevalentes (mutações fundadoras), como é feito em outros países⁽⁴⁷⁾.

Na Índia, foi recomendado testar todos os indivíduos diagnosticados com câncer de mama antes dos 45 anos, câncer de mama triplo-negativo diagnosticado antes dos 60 anos, diagnóstico de câncer de ovário e homens com câncer de mama, além de aderir às diretrizes do NCCN⁽⁴⁸⁾. Enquanto isso, na Itália, concluiu-se que não é rentável testar todas as mulheres com câncer do ovário⁽⁴⁹⁾.

Na Eslovênia, um método semelhante foi aplicado, comparando as diretrizes da NCCN e da NSGC (Sociedade Nacional de Conselheiros Genéticos) para identificar qual se aplica melhor à população eslovena. Como conclusão, os critérios da NCCN identificaram uma população de risco maior, sendo assim considerada a diretriz mais apropriada⁽⁵⁰⁾.

Uma aplicação semelhante ocorreu no Japão usando um sistema de registro eletrônico (*Japanese HBOC Consortium*). Um dos méritos desse sistema é que indivíduos que testaram para uma mutação em BRCA1 e BRCA2 são elegíveis para acompanhamentos e atualizações anuais, permitindo a análise de dados do paciente e novos dados sobre HBOC que podem ser relevantes na prática clínica⁽⁵¹⁾.

Em 2014, na Holanda, descobriu-se que o câncer de mama triplo-negativo está mais intimamente relacionado ao BRCA1, e isso por si só é suficiente para indicar o teste. Além disso, a detecção de uma mutação indeterminada requer testes moleculares adicionais para interpretá-la e categorizá-la de acordo com sua possível patogenicidade. Até que a patogenicidade seja confirmada, o diagnóstico de câncer de mama/ovário hereditário não é confirmado. Além disso, não há recomendações para testar membros da família neste caso⁽⁵²⁾.

Um estudo na Itália observou que programas baseados em histórico familiar são considerados promissores. Até então, apenas triagens de cascata de risco eram aplicadas no país devido à falta de conhecimento sobre os custos de outros modelos de testagem⁽⁵³⁾. Devido à heterogeneidade genética, nos últimos 30 anos, foram encontradas diversas variações patogênicas relacionadas ao HBOC além das bem conhecidas em BRCA1 e BRCA2, como variantes em BARD1, RAD51C, RAD51D, ATM, PALB, CDH1, CHEK2, PTEN e TP53.⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾

Um estudo realizado na Itália comparou dois tipos de painéis multigênicos, um com 12 genes e outro com 48 genes e porções de DNA que não são exons, ambos identificaram variações patogênicas em vários genes como TP53, ATM, CHEK2 e BARD1⁽³⁹⁾.

Além destes, uma pesquisa desenvolvida na França identificou genes suscetíveis ao câncer: BRIP1, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PSM2, RAD51C e STK11⁽⁴⁰⁾. Esses estudos sugerem que com a aplicação de painéis multigênicos há maior identificação de indivíduos que apresentam mutações que passariam despercebidas nos testes tradicionais, favorecendo o aconselhamento e o acompanhamento genético.

ANÁLISE DE CUSTO-BENEFÍCIO PARA OS SISTEMAS DE SAÚDE EM TODO O MUNDO

Além dos parâmetros de testagem, embora na última década os testes tenham sido democratizados, pesquisas nos Estados Unidos e no Reino Unido mostram que os altos custos continuam sendo uma barreira para a execução dos testes genéticos para HBOC^(24,27).

Para enfrentar os altos custos, estudo brasileiro sugeriu o uso de fusão de alta resolução (HRM) para aumentar a triagem de mutações desconhecidas, reduzindo assim o sequenciamento genético de BRCA1 e BRCA2, visando diminuir o custo do teste⁽⁵⁸⁾. Além disso, em outro estudo, foi aplicado o Questionário de Triagem Histórica 7 (FHS-7), um instrumento simples, de baixo custo, sensível e de fácil aplicação na Atenção Primária à Saúde (APS) para identificar indivíduos de alto risco para HBOC⁽⁵⁹⁾.

Na Holanda, um estudo avaliou a *“Tumor first strategy”*, que é um teste de pré-triagem de DNA tumoral (menor custo) seguido de teste de linha germinativa apenas para aqueles que atendem aos critérios⁽⁶⁰⁾. In Slovakia, it was proposed to apply simple, fast, low-cost screening tests sensitive enough to identify individuals in the population with an increased lifetime risk of developing cancer, with only those with negative results undergoing complex exams to analyze BRCA1 and BRCA2 to identify less common mutations in the population⁽⁶¹⁾.

Como alternativa à redução ou isenção de custos, alguns países já têm certos testes disponíveis, e outros estão conduzindo estudos para avaliar a viabilidade de implementar o teste em consórcios de saúde. Um exemplo disso é o Japão, que já inclui o teste BRCA no plano nacional de saúde para indivíduos elegíveis⁽⁶²⁾.

Um estudo alemão demonstrou a aplicação do *“consórcio alemão para HBOC”* na Alemanha, que visa gerenciar, aconselhar e tratar mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama/ovário. No entanto, eles observaram que o aumento nos testes leva à identificação de mutações e a um maior volume de pessoas que precisam de acompanhamento e, embora haja uma diminuição nos custos do

tratamento do câncer, o aumento no custo relacionado aos testes e ao acompanhamento superou esse barateamento⁽⁶³⁾.

Para levantar tal questão é válido citar um estudo desenvolvido anteriormente na Espanha que sugere que a idade deve ser melhor direcionada para a realização de testes com base em diagnósticos prévios para facilitar a realocação de recursos do sistema de saúde e melhorar o acompanhamento dos indivíduos⁽⁶⁴⁾.

Enquanto isso, no Brasil, um estudo identificou o oposto. O custo por caso de câncer prevenido com estratégias preventivas pós-teste positivas foi menor do que os valores normalmente gastos em tratamento de câncer, sugerindo custo-efetividade em testar todos aqueles que atendem aos critérios de risco⁽⁶⁵⁾.

Além de testar populações específicas, testes genéticos em toda a população têm sido especulados como uma forma de melhorar significativamente os resultados de saúde. Estudos com foco no Reino Unido e nos EUA identificaram que, apesar dos desafios logísticos, esse método aumentaria a detecção de indivíduos com variantes patogênicas em comparação com abordagens tradicionais e seria mais econômico^(66,67). Vale ressaltar que, em países em desenvolvimento, a eficácia de tais medidas depende do tipo de teste aplicado.

Após um diagnóstico inicial, pacientes com mutação BRCA1/2 candidatas à conservação da mama recebem mama conservadora com garantia de terapia adjuvante. Também pode ser considerada a mastectomia profilática contralateral para câncer de mama com mutações BRCA1/2; se realizada, a reconstrução mamária imediata é recomendada⁽⁶⁸⁾.

Avanços na identificação de predisposições genéticas ao câncer, como a Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC), têm implicações significativas para a saúde pública. Este estudo, ao explorar variáveis demográficas, socioeconômicas e culturais relacionadas à aplicação de testes genéticos, fornece insights valiosos para o desenvolvimento de políticas públicas e estratégias de saúde que promovam equidade e eficiência no diagnóstico precoce de condições hereditárias.

SISTEMATIZAÇÃO

O trabalho apresentado é essencial para a compreensão e sistematização das variáveis que impactam a adesão, implementação e benefícios derivados dos testes genéticos para a Síndrome do Câncer Hereditário de Mama e Ovário (HBOC).

Por meio de uma análise abrangente de estudos conduzidos globalmente, enfatiza a importância de considerar aspectos demográficos, econômicos e culturais na aplicação e acessibilidade desses testes, ao mesmo tempo em que propõe diretrizes adaptadas a diversas realidades.

A padronização de protocolos regionais pode servir como uma ferramenta poderosa para orientar governos na alocação eficiente de recursos e expandir o acesso aos testes genéticos, especialmente em países em desenvolvimento, com potencial para reduzir desigualdades e melhorar a detecção precoce.

Além disso, a inclusão de populações historicamente sub-representadas em estudos genéticos, como mulheres de grupos étnicos minoritários, é crucial para garantir que os benefícios dos testes sejam distribuídos de forma equitativa.

As análises e interpretação devidamente embasadas pelos dados, conceitos e informações apresentadas no desenvolvimento devem ser inseridas aqui. É o tópico em que se deve explicitar o resultado alcançado na pesquisa. Pode-se proceder a uma verificação e comparação ao estado da arte da fundamentação teórica.

CONCLUSÃO

Os testes de predisposição genética para a Síndrome HBOC têm preditores que influenciam tanto a adesão quanto o resultado desses testes. Entre os aspectos socioeconômicos, o presente estudo identificou educação, aspectos psicológicos, acesso à informação, disparidades étnicas e o nível de desenvolvimento do país.

Entre os profissionais de saúde, questões como treinamento inadequado, incompatibilidade numérica e disponibilidade limitada foram observadas. A disponibilidade e acessibilidade de testes genéticos para detectar mutações relacionadas ao HBOC variaram consideravelmente entre os países analisados. Apesar das diretrizes internacionais para ampla disseminação, diferentes países adaptaram ou formularam protocolos que melhor se adequam às suas populações.

Em países desenvolvidos como os Estados Unidos e o Canadá, os testes genéticos estão amplamente disponíveis e acessíveis nos setores público e privado, facilitando a detecção precoce e o melhor gerenciamento do paciente. Por outro lado, no Brasil, esses testes são principalmente confinados ao setor privado e não são amplamente acessíveis à população em geral devido aos altos custos.

A viabilidade do teste genético para HBOC é influenciada por fatores como custo, acessibilidade e infraestrutura de saúde. Estratégias como ferramentas de triagem de baixo custo, subsídios governamentais e inclusão em planos nacionais de saúde podem melhorar o acesso, mas o treinamento adequado para profissionais de saúde é essencial para uma implementação eficaz.

Fatores sociodemográficos, incluindo educação, renda, etnia e percepções culturais, impactam significativamente a aceitação dos testes. Níveis mais altos de educação e renda geralmente se correlacionam com maior aceitação, enquanto populações carentes enfrentam barreiras como acesso limitado e estigma cultural. Abordar essas disparidades requer iniciativas de divulgação e saúde pública culturalmente sensíveis para garantir acesso equitativo.

O impacto dos resultados dos testes genéticos na prática médica é significativo em todos os países analisados. Em países onde os testes genéticos estão amplamente disponíveis, os resultados são usados para orientar o manejo clínico dos pacientes, incluindo a realização de testes de triagem adicionais e a recomendação de medidas preventivas.

No Brasil, no entanto, a falta de acesso aos testes genéticos significa que muitos pacientes não recebem aconselhamento genético adequado e não são encaminhados para programas de prevenção e detecção precoce do câncer. Portanto, os resultados deste estudo apoiam a premissa de que incluir o teste de predisposição genética para a síndrome HBOC no SUS é viável e benéfico para a população brasileira, sugerindo, portanto, mais pesquisas para uma avaliação mais aprofundada.

Finalmente, o teste genético para HBOC transcende a dimensão individual, impactando diretamente a saúde pública ao fornecer ferramentas para prevenção de doenças, redução de desigualdades e promoção da equidade. Estudos como este destacam a importância de estratégias multidimensionais que combinam ciência, política e práticas culturais para expandir os benefícios desta tecnologia, contribuindo para sistemas de saúde mais inclusivos e sustentáveis.

REFERÊNCIAS

1. Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev.* 1º de fevereiro de 2000;10(1):81–93. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(99\)00041-6](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(99)00041-6)
2. 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 Cancer J Clin.* novembro de 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. 2024 [citado 18 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
4. Cancer Tomorrow [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
6. Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 18 de novembro de 2024]. Estatísticas de câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer>
7. Câncer de mama agora forma mais comum de câncer: OMS tomando medidas [Internet]. [citado 25 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>
8. Teixeira LA, Araújo Neto LA. Câncer de mama no Brasil: medicina e saúde pública no século XX. *Saúde E Soc.* 2020;29(3):e180753. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902020180753>
9. Rosenthal TC, Puck SM. Screening for Genetic Risk of Breast Cancer. *Am Fam Physician.* 1º de janeiro de 1999;59(1):99.
10. Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 30 de dezembro de 2005;51(4):325–30. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2005v51n4.1927>
11. Pereira TL, Lima EV, Cardoso PB, Destro LRS, Mattos Z. MUTAÇÃO NOS GENES BRCA 1 E 2 E OS RISCOS PARA CÂNCER DE MAMA. 2019;2(2).
12. Marmolejo DH, Wong MYZ, Bajalica-Lagercrantz S, Tischkowitz M, Balmaña J, Patócs AB, et al. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet.* dezembro de 2021;64(12):104350. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104350>
13. Pantoja REDL, Monteiro MCC, Nascimento BDS, Mota DAD, Balla IL, Rocha IMD, et al. A aplicação do mapeamento genético na identificação dos polimorfismos do câncer de mama e o direcionamento da terapia alvo. *Res Soc Dev.* 7 de agosto de 2022;11(10):e450111032762.
14. Sousa MC, Santos E Silva LD, Sousa CC. Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura. *Braz J Health Rev.* 2020;3(2):1786–97.
15. El Ansari FZ, Jouali F, Marchoudi N, Bennani MM, Ghailani NN, Barakat A, et al. Screening of BRCA1/2 genes mutations and copy number variations in patients with high risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC). *BMC Cancer.* dezembro de 2020;20(1):747.
16. Narod SA. Screening for BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Mexico: the public health perspective. *Salud Pública México.* 2009;51:s191–6.
17. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer.* 15 de maio de 2017;123(10):1721–30. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>
18. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat.* dezembro de 2016;160(3):393–410.
19. Achatz MI, Caleffi M, Guindalini R, Marques RM, Nogueira-Rodrigues A, Ashton-Prolla P. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol.* novembro de 2020;(6):439–52. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00170>

20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 29 de março de 2021;372:n71.
21. Cassundé FR de SA, Barbosa MAC, Mendonça JRC. Entre revisões sistemáticas e bibliometrias: como tem sido mapeada a produção acadêmica em Administração no Brasil? *Informação Informação*. 17 de dezembro de 2018;23(1):311–34. <https://doi.org/10.5433/1981-8920.2018v23n1p311>
22. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. janeiro de 2006;3(2):77–101.
23. Meisel SF, Rahman B, Side L, Fraser L, Gessler S, et al. Genetic testing and personalized ovarian cancer screening: a survey of public attitudes. *BMC Womens Health*. dezembro de 2016;16(1):46.
24. White VB, Amacker-North L. Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer: The Decision to Decline. *The American Surgeon™*. 2018;84(1):154-160. <https://doi.org/10.1177/000313481808400139>
25. Sun Y, Kang E, Baek H, Jung J, Hwang E, Koo J, et al. Participation of Korean families at high risk for hereditary breast and ovarian cancer in BRCA1/2 genetic testing. *Jpn J Clin Oncol*. 2 de abril de 2015. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv044>
26. Jones T, McCarthy AM, Kim Y, Armstrong K. Predictors of *BRCA 1/2* genetic testing among Black women with breast cancer: a population-based study. *Cancer Med*. julho de 2017;6(7):1787–98. <https://doi.org/10.1002/cam4.1120>
27. Rajagopal PS, Nielsen S, Olopade OI. USPSTF Recommendations for *BRCA1* and *BRCA2* Testing in the Context of a Transformative National Cancer Control Plan. *JAMA Netw Open*. 20 de agosto de 2019;2(8):e1910142. [10.1001/jamannetworkopen.2019.10142](https://doi.org/10.1001/jamannetworkopen.2019.10142)
28. McAlarnen L, Stearns K, Uyar D. Challenges of Genomic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancers. *Appl Clin Genet*. janeiro de 2021;14:1–9. <https://doi.org/10.2147/TACG.S245021>
29. Randall TC, Armstrong K. Health Care Disparities in Hereditary Ovarian Cancer: Are We Reaching the Underserved Population? *Curr Treat Options Oncol*. agosto de 2016;17(8):39. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0417-1>
30. Beattie MS, Copeland K, Fehniger J, Cheung E, Joseph G, Lee R, et al. Genetic Counseling, Cancer Screening, Breast Cancer Characteristics, and General Health among a Diverse Population of BRCA Genetic Testers. *J Health Care Poor Underserved*. agosto de 2013;24(3):1150–66. <https://doi.org/10.1353/hpu.2013.0151>
31. Fox E, McCuaig J, Demsky R, Shuman C, Chitayat D, Maganti M, et al. The sooner the better: Genetic testing following ovarian cancer diagnosis. *Gynecol Oncol*. junho de 2015;137(3):423–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.057>
32. Nilsson MP, Nilsson ED, Silfverberg B, Borg Å, Loman N. Written pretest information and germline BRCA1/2 pathogenic variant testing in unselected breast cancer patients: predictors of testing uptake. *Genet Med*. janeiro de 2019;21(1):89–96. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0021-9>
33. Nakagomi H, Sakamoto I, Hirotsu Y, Amemiya K, Mochizuki H, Inoue M, et al. Willingness of Japanese patients with breast cancer to have genetic testing of BRCA without burden of expenses. *Breast Cancer*. julho de 2016;23(4):649–53. <https://doi.org/10.1007/s12282-015-0618-7>
34. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA- Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 20 de agosto de 2019;322(7):666.
35. Stoll S, Unger S, Azzarello-Burri S, Chappuis P, Graffeo R, Pichert G, et al. Update Swiss guideline for counselling and testing for predisposition to breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer.

- Swiss Med Wkly. 13 de setembro de 2021;151(3738):w30038.
<https://doi.org/10.4414/SMW.2021.w30038>
36. Yip CH, Evans DG, Agarwal G, Buccimazza I, Kwong A, Morant R, et al. Global Disparities in Breast Cancer Genetics Testing, Counselling and Management. *World J Surg.* 15 de maio de 2019;43(5):1264–70. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-04897-6>
 37. Cragun D, Lewis C, Camperlengo L, Pal T. Hereditary Cancer: Example of a Public Health Approach to Ensure Population Health Benefits of Genetic Medicine. *Healthcare.* 8 de janeiro de 2016;4(1):6. <https://doi.org/10.3390/healthcare4010006>
 38. Sulcahuaman Allende YC, Loarte Villarreal M, Torres Loarte M. Cáncer ginecológico hereditario en la era de la medicina genómica. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 28 de setembro de 2018;64(3):461–8. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2112>
 39. Eliade M, Skrzypski J, Baurand A, Jacquot C, Bertolone G, Loustalot C, et al. The transfer of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer to healthcare: What are the implications for the management of patients and families? *Oncotarget.* outubro de 2016;8:1957-1971. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12699>
 40. Nunziato M, Scaglione GL, Di Maggio F, Nardelli C, Capoluongo E, Salvatore F. The performance of multi-gene panels for breast/ovarian cancer predisposition. *Clin Chim Acta.* janeiro de 2023;539:151–61. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.007>
 41. Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerney S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol.* 1º de maio de 2016;34(13):1455–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7454>
 42. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA* -Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 20 de agosto de 2019;322(7):652.
 43. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 6 de janeiro de 2021;19(1):77–102. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0001>
 44. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, et al. Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *J Clin Oncol.* 20 de fevereiro de 2019;37(6):453–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01631>
 45. Silva AVD, Rocha JCCD, Hospital Erasto Gaertner, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Guarneri GO, et al. Validation of NCCN criteria for genetic testing in HBOC syndrome in Brazil. *Mastology.* dezembro de 2017;27(4):271–5.
 46. Hospital Erasto Gaertner, Guarneri GO, Ponte BJ, Hospital Erasto Gaertner, Ferreira JHF, Hospital Erasto Gaertner, et al. Genetic and demographic factors of a Brazilian population sample at-risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Mastology.* setembro de 2018;23(3):134–55.
 47. Nguyen-Dumont T, Karpinski P, Sasiadek MM, Akopyan H, Steen JA, Theys D, et al. Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of *BRCA1* and *BRCA2* be recommended for women with breast and ovarian cancer? *Genet Res.* 2020;102:e6.
 48. Malhotra H, Kowtal P, Mehra N, Pramank R, Sarin R, Rajkumar T, et al. Genetic Counseling, Testing, and Management of HBOC in India: An Expert Consensus Document from Indian Society of Medical and Pediatric Oncology. *JCO Glob Oncol.* novembro de 2020;(6):991–1008. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00381>
 49. D'Andrea E, Marzuillo C, De Vito C, Di Marco M, Pitini E, Vacchio MR, et al. Which *BRCA* genetic testing programs are ready for implementation in health care? A systematic review of economic evaluations. *Genet Med.* dezembro de 2016;18(12):1171–80.
 50. Kotnik U, Peterlin B, Lovrecic L. Identification of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer in a sample of 1000 Slovenian women: a comparison of guidelines. *BMC Cancer.* dezembro de 2021;21(1):665. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08400-8>

51. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet.* abril de 2018;63(4):447–57. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0355-1>
52. Oosterwijk JC, De Vries J, Mourits MJ, De Bock GH. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. *Maturitas.* agosto de 2014;78(4):252–7.
53. D’Andrea E, Marzuillo C, Pelone F, Vito CD, Villari P. Genetic testing and economic evaluations: a systematic review of the literature. *Epidemiol Prev.* 2015;
54. Aganezov S, Goodwin S, Sherman RM, Sedlazeck FJ, Arun G, Bhatia S, et al. Comprehensive analysis of structural variants in breast cancer genomes using single-molecule sequencing. *Genome Res.* setembro de 2020;30(9):1258–73. <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.260497.119>
55. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 4 de fevereiro de 2021;384(5):440–51.
56. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*. *Science.* 7 de outubro de 1994;266(5182):66–71.
57. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajduch M. Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* outubro de 2018;18(5):e841–50. [10.1016/j.clbc.2018.07.023](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.023)
58. De Oliveira ES, Soares BL, Lemos S, Rosa RCA, Rodrigues AN, Barbosa LA, et al. Screening of the *BRCA1* gene in Brazilian patients with breast and/or ovarian cancer via high-resolution melting reaction analysis. *Fam Cancer.* abril de 2016;15(2):173–81. [10.1007/s10689-015-9858-0](https://doi.org/10.1007/s10689-015-9858-0)
59. Moura JBD, Ghedin CC, Takakura ÉT, Scandolara TB, Rech D, Panis C. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Screening Syndrome Profile in Women Diagnosed with Breast Cancer from Paraná State Southwest. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet.* agosto de 2021;43(08):616–21. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733998>
60. Witjes VM, Ligtenberg MJL, Vos JR, Braspenning JCC, Ausems MGEM, Mourits MJE, et al. The most efficient and effective *BRCA1/2* testing strategy in epithelial ovarian cancer: Tumor-First or Germline-First? *Gynecol Oncol.* julho de 2023;174:121–8. [10.1016/j.ygyno.2023.04.029](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.029)
61. Zidekova D, Waczulikova I, Dolesova L, Vavrova L, Hamidova O, Lohajova Behulova R, et al. Rapid screening test of most frequent *BRCA1/BRCA2* pathogenic variants in the NGS era. *Neoplasma.* 2018;65(02):309–15. [10.4149/neo_2018_170507N328](https://doi.org/10.4149/neo_2018_170507N328)
62. Hayashi S, Kubo M, Kaneshiro K, Kai M, Yamada M, Morisaki T, et al. Genetic medicine is accelerating in Japan. *Breast Cancer.* julho de 2022;29(4):659–65. [10.1007/s12282-022-01342-4](https://doi.org/10.1007/s12282-022-01342-4)
63. Neusser S, Lux B, Barth C, Pahmeier K, Rhiem K, Schmutzler R, et al. The budgetary impact of genetic testing for hereditary breast cancer for the statutory health insurance. *Curr Med Res Opin.* 2 de dezembro de 2019;35(12):2103–10. [10.1080/03007995.2019.1654689](https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1654689)
64. Moreno L, Linossi C, Esteban I, Gadea N, Carrasco E, Bonache S, et al. Germline *BRCA* testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol.* outubro de 2016;18(10):981–7. [10.1007/s12094-015-1470-0](https://doi.org/10.1007/s12094-015-1470-0)
65. Ramos MCDA, Fogueira MAAK, Maistro S, Campolina AG, Soárez PCD, Bock GHD, et al. Cost effectiveness of the cancer prevention program for carriers of the *BRCA1/2* mutation. *Rev Saúde Pública.* 22 de novembro de 2018;52:94. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2018052000643>
66. Mighton C, Shickh S, Aguda V, Krishnapillai S, Adi-Wauran E, Bombard Y. From the patient to the population: Use of genomics for population screening. *Front Genet.* 24 de outubro de 2022;13:893832. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.893832>
67. Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women’s cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* maio de 2020;65:139–53. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007>

68. Kwong A, Shin VY, Au CH, Law FBF, Ho DN, Ip BK, et al. Detection of Germline Mutation in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancers by Next-Generation Sequencing on a Four-Gene Panel. *J Mol Diagn.* julho de 2016;18(4):580–94. [10.1016/j.jmoldx.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.03.005)