

Sequenciamento de exoma no diagnóstico precoce do câncer de mama hereditário em pacientes sem alterações em BRCA1 e BRCA2

Exome sequencing in the early diagnosis of hereditary breast cancer in patients without alterations in BRCA1 and BRCA2

Maria Elvira Ribeiro Cordeiro

Estudante do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO.

Luana Rodrigues Vasconcelos

Estudante do curso de Medicina da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO.

Bárbara Mendes Paz Chao

Professora do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO.

Felipe Figueiredo Moreira

Estudante do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO

Tainara Ribeiro Leite

Estudante do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO

Andressa Panegalli Hosni

Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO

Ana Carolina Dorigoni Bini

Professora do curso de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO

Emerson Carraro

Professor do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO

DOI: 10.47573/aya.5379.2.67.22

RESUMO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo. Cerca de 5-10% dos casos de câncer de mama são hereditários e 30% das mulheres jovens que desenvolvem esse tipo de câncer apresentam predisposição genética. Os principais genes envolvidos são o BRCA1 e o BRCA2, porém, somente 8% das alterações nestes genes são responsáveis pelo aumento do risco. O sequenciamento de exoma, método que abrange todas as regiões codificadoras do genoma, possibilita identificar variantes para uma ampla gama de aplicações, incluindo a genômica do câncer. Dessa forma, o objetivo foi realizar uma revisão bibliográfica sistemática da literatura referente a aplicabilidade do sequenciamento do exoma na detecção de genes associados ao câncer de mama hereditário em pacientes negativos para mutações em BRCA1 e BRCA2. Para isso, a revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA e registrada na plataforma PROSPERO (CRD42021293752). A busca foi realizada na base de dados PubMed, de acordo com os seguintes descritores: exome AND hereditary breast cancer, sem restrição de ano e idioma. Os resultados demonstraram que o sequenciamento de exoma é um método eficiente para detectar alterações que podem estar associadas ao câncer de mama, principalmente nos genes CHECK2 e ATM, contribuindo com o diagnóstico precoce da doença. Além disso, pode também auxiliar no direcionamento de condutas terapêuticas específicas. A aplicabilidade do método nesse contexto ainda está sendo estudada, por isso, estudos que avaliem a rentabilidade e a inclusão dessa metodologia nos serviços de saúde pública são sugeridos.

Palavras-chave: sequenciamento de exoma. câncer de mama hereditário. diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Breast cancer is the second most common type of cancer in the world. About 5-10% of breast cancer cases are hereditary and 30% of young women who develop this type of cancer have a genetic predisposition. The main genes involved are BRCA1 and BRCA2, however, only 8% of the alterations in these genes are responsible for the increased risk. Exome sequencing, a method that covers all coding regions of the genome, makes it possible to identify variants for a wide range of applications, including cancer genomics. Thus, the objective was to carry out a systematic literature review of the literature regarding the applicability of exome sequencing in the detection of genes associated with hereditary breast cancer in patients negative for mutations in BRCA1 and BRCA2. For this, the review was conducted according to PRISMA guidelines and registered on the PROSPERO platform (CRD42021293752). The search was performed in the PubMed database, according to the following descriptors: exome AND hereditary breast cancer, without year and language restrictions. The results showed that exome sequencing is an efficient method to detect changes that may be associated with breast cancer, especially in the CHECK2 and ATM genes, contributing to the early diagnosis of the disease. In addition, it can also help guide specific therapeutic approaches. The applicability of the method in this context is still being studied, therefore, studies that evaluate the profitability and the inclusion of this methodology in public health services are suggested.

Keywords: exome sequencing. hereditary breast cancer. early diagnosis.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo. No Brasil, ele é responsável pela maior causa de óbitos por câncer na população feminina, principalmente na faixa etária entre 40 e 69 anos. Estudos epidemiológicos têm revelado vários fatores de risco associados ao aumento da suscetibilidade ao câncer de mama, entre eles estão a idade, a menarca precoce, a menopausa tardia, a nuliparidade, a primeira gravidez antes dos 30 anos e a história familiar, considerada um dos mais relevantes (INCA, 2009).

Cerca de 5-10% dos casos de câncer de mama são hereditários e aproximadamente 30% das mulheres jovens que desenvolvem esse tipo de câncer apresentam predisposição genética (CLAUS *et al.*, 1996; REBBECK *et al.*, 2004; PAL *et al.*, 2004; GARBER; OFFIT, 2005).

Na maioria dos casos, o câncer de mama pode ser diagnosticado em fases iniciais, e a detecção precoce aumenta a possibilidade de tratamentos menos agressivos e taxa de sucesso terapêutico. Métodos de rastreamento, como a mamografia e a ultrassonografia, permitem detectar alterações sugestivas da doença, auxiliando no diagnóstico precoce (DA COSTA VIEIRA *et al.*, 2017; INCA, 2021).

No entanto, essa prática tem algumas limitações, como o fato de não ser recomendada para faixas etárias mais jovens e a sensibilidade ser influenciada por diferentes fatores (VAN DEN ENDE *et al.*, 2017; INCA, 2021). Logo, integrar novas ferramentas de detecção precoce, como o sequenciamento genético que permite a detecção e caracterização de mutações, pode ser útil para diagnóstico e predição de risco (ASCO, 2003)

Os principais genes envolvidos na carcinogênese do câncer de mama são o BRCA1 e o BRCA2. Portadores de mutações no gene BRCA1 têm um risco cumulativo de 3 a 85% de desenvolver câncer de mama até os 70 anos de idade (PETRUCELLI *et al.*, 2007). Já os indivíduos que portam mutações no gene BRCA2 têm um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama de 4,6 a 86% durante toda vida (PETRUCELLI *et al.*, 2007).

Entretanto, apenas 8% das alterações nestes genes são responsáveis pelo risco aumentado para o câncer de mama, sendo pouco provável que uma única variante tenha impacto considerável na predição de risco a essa doença (BARZAN *et al.*, 2013), o que reforça o estudo de outros componentes genéticos envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama (VENKITARAMAN *et al.*, 2002).

A rápida evolução dos testes genéticos utilizados nesse contexto se deve aos avanços tecnológicos das técnicas de sequenciamento de DNA. O sequenciamento tradicional do tipo Sanger foi a principal ferramenta para a identificação de mutações desde o sequenciamento completo do primeiro genoma humano (INTERNATIONAL HUMAN GENOME CONSORTIUM, 2004). No entanto, a necessidade de novas técnicas mais rápidas e com menor custo, deu início ao desenvolvimento da Nova Geração de Sequenciamento (NGS) (METZKER, 2010).

A NSG consiste em avançadas metodologias que permitem o sequenciamento do DNA em poucas horas para estudo de genômica estrutural e funcional. Dentre as ferramentas da NGS, está o sequenciamento de exoma (GONZAGA-JAUREGUI; BAINBRIDGE *et al.*, 2012), método que abrange todas as regiões codificadoras do genoma, éxons, possibilitando identificar variantes para uma ampla gama de aplicações, incluindo a genômica do câncer, além de ter cus-

to mais baixo em relação ao sequenciamento do genoma completo (TRAN *et al.*, 2012).

Portanto, o objetivo foi realizar uma revisão bibliográfica sistemática da literatura referente a aplicabilidade do sequenciamento do exoma para detecção de genes associados ao câncer de mama hereditário em pacientes negativos para mutações em BRCA1 e BRCA2.

DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

Se trata de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA, que consistem em um diagrama de fluxo de fases específicas e uma lista de verificação de 27 itens que permitem uma boa definição da questão do estudo, indicando de forma clara e justificável os critérios de inclusão e exclusão, fornecendo uma análise consistente (SELÇUK, 2019).

O protocolo da revisão foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42021293752), que consiste em um banco de dados internacional de protocolos de revisão sistemática sobre saúde pública, desenvolvimento internacional relacionado à saúde, entre outros, compilando uma lista abrangente de protocolos com finalidade de evitar a duplicação de esforços, reduzir o viés de relatórios e promover a transparência (SCHIAVO, 2019).

Seleção de estudos

Inicialmente, foi realizada uma busca na literatura utilizando a base de dados PubMed, de acordo com os seguintes descritores: exome AND hereditary breast cancer, sem restrição de ano e idioma.

Critérios de inclusão

Foram selecionados somente os estudos originais que aplicaram e abordaram questões referentes ao método de sequenciamento do exoma, utilizado como ferramenta para detecção de mutações genéticas associadas ao câncer de mama hereditário em populações negativas para mutações em BRCA1 e BRCA2.

Critérios de exclusão

Foram descartados os seguintes tipos de estudo: estudos que não realizaram o sequenciamento de exoma relacionado ao câncer de mama hereditário, estudos que apresentaram análise de tratamento e estudos em que a população não era negativa para mutações em BRCA1 e BRCA2.

Inclusão dos artigos

Foi realizada conforme os critérios de elegibilidade descritos acima, de acordo com dois revisores independentes. Nos casos de discordâncias, a inclusão foi baseada no parecer de um terceiro revisor.

Extração de dados

Os dados foram extraídos de forma independente, em duplicata, para garantia da consis-

tência. Foram coletadas informações referentes a população e resultados.

Avaliação de qualidade e risco de viés

A qualidade dos estudos foi avaliada independentemente por dois revisores, utilizando o checklist Hawker, uma ferramenta de avaliação para estudos qualitativos. Esta ferramenta contém nove perguntas (figura 1) que podem ser respondidas como bom, razoável, ruim ou muito ruim. As respostas são convertidas em uma pontuação numérica da seguinte forma: 1 ponto (muito ruim), 2 pontos (ruim), 3 pontos (razoável) e 4 pontos (bom). Isso produz uma pontuação para cada estudo e o resultado geral de qualidade é classificado da seguinte forma: alta qualidade (A): 30–36 pontos; qualidade média (B): 24–29 pontos; baixa qualidade (C): 9–24 pontos (HAWKER *et al.*, 2002).

Figura 1 - Perguntas referentes ao Checklist Hawker

<p>1. Resumo e título. Eles forneceram uma descrição clara do estudo?</p> <p>Bom: resumo estruturado com informações completas e título claro. Justo: resumo com a maior parte das informações. Fraco: resumo inadequado. Muito pobre: sem resumo.</p>	<p>6. Ética. As questões éticas foram abordadas e a aprovação ética necessária foi obtida? A relação entre pesquisadores e participantes foi considerada de forma adequada?</p> <p>Bom: ética: quando necessário, foram abordadas questões de confidencialidade, sensibilidade e consentimento; preconceito: o pesquisador foi reflexivo e / ou ciente do próprio preconceito. Justo: falamos da boca para fora (ou seja, essas questões foram reconhecidas). Pobre: breve menção aos problemas. Muito pobre: sem menção de problemas.</p>
<p>2. Introdução e objetivos. Houve uma boa seção de fundo e uma declaração clara dos objetivos da pesquisa?</p> <p>Bom: histórico completo, mas conciso, para discussão / estudo contendo revisão de literatura atualizada e destacando lacunas no conhecimento; declaração clara de objetivo E objetivos; incluindo questões de pesquisa. Razoável: alguma revisão de histórico e literatura; questões de pesquisa delineadas. Insuficiente: algum histórico, mas nenhum objetivo / objetivos / questões OU metas / objetivos, mas histórico inadequado. Muito pobre: nenhuma menção de metas / objetivos; sem histórico ou revisão da literatura.</p>	<p>7. Resultados. Existe uma declaração clara dos resultados?</p> <p>Bom: achados explícitos, fáceis de entender e em progressão lógica; as tabelas, se presentes, são explicadas no texto; os resultados estão diretamente relacionados aos objetivos; dados suficientes são apresentados para apoiar os resultados. Razoável: descobertas mencionadas, mas mais explicações poderiam ser fornecidas; os dados apresentados estão diretamente relacionados aos resultados. Ruim: descobertas apresentadas aleatoriamente, não explicadas e não progredem logicamente a partir dos resultados. Muito pobre: resultados não mencionados ou não relacionados com os objetivos.</p>
<p>3. Método e dados. O método é apropriado e claramente explicado?</p> <p>Bom: o método é apropriado e descrito claramente (por exemplo, questionários incluídos); detalhes claros da coleta e registro de dados. Justo: método apropriado, a descrição poderia ser melhor; dados descritos. Ruim: questionável se o método é apropriado; método descrito inadequadamente; pouca descrição dos dados. Muito pobre: nenhuma menção do método E / OU método impróprio E / OU nenhum detalhe dos dados.</p>	<p>8. Generalização. Os resultados deste estudo são transferíveis (generalizáveis) para uma população mais ampla?</p> <p>Bom: o contexto e o cenário do estudo são descritos o suficiente para permitir a comparação com outros contextos e cenários, além de pontuação alta no quarto trimestre (amostragem). Razoável: algum contexto e ambiente descritos, mas mais necessários para replicar ou comparar o estudo com outros, além de pontuação razoável ou superior no quarto trimestre. Ruim: descrição mínima de contexto / configuração. Muito pobre: nenhuma descrição de contexto / configuração.</p>
<p>4. Amostragem. A estratégia de amostragem foi apropriada para atender aos objetivos?</p> <p>Bom: detalhes (idade / gênero / raça / contexto) de quem foi estudado e como foram recrutados e por que esse grupo foi escolhido; o tamanho da amostra foi justificado para o estudo; taxas de resposta mostradas e explicadas. Razoável: tamanho da amostra justificado; a maioria das informações fornecidas, mas algumas ausentes. Fraco: amostragem mencionada, mas poucos detalhes descritivos. Muito pobre: nenhum detalhe da amostra.</p>	<p>9. Implicações e utilidade. Qual a importância dessas descobertas para a política e a prática?</p> <p>Bom: contribui com algo novo e / ou diferente em termos de compreensão / percepção ou perspectiva; sugere ideias para pesquisas futuras; sugere implicações para a política e / ou prática. Justo: duas das opções acima. Ruim: apenas uma das opções acima. Muito pobre: nenhuma das anteriores.</p>
<p>5. Análise de dados. A descrição da análise de dados foi suficientemente rigorosa?</p> <p>Bom: descrição clara de como a análise foi realizada; descrição de como os temas derivaram / validação ou triangulação dos respondentes. Razoável: discussão descritiva da análise. Ruim: detalhes mínimos sobre a análise. Muito pobre: sem discussão de análise.</p>	

Resultados e Discussão

Um total de 100 estudos foram encontrados através da pesquisa na base de dados PubMed. Após revisão, um total de 85 artigos foram excluídos e os 15 artigos restantes, incluídos na revisão. Um resumo do processo de seleção de acordo com as diretrizes PRISMA está apresentado na figura 2 e um resumo geral da coleta de dados está apresentado na tabela 1. A tabela 2 apresenta a quantidade de estudos que identificaram mutações em determinados genes e a tabela 3 apresenta a avaliação de qualidade dos artigos conforme o Checklist Hawker.

Fluxograma referente a etapa de seleção dos estudos

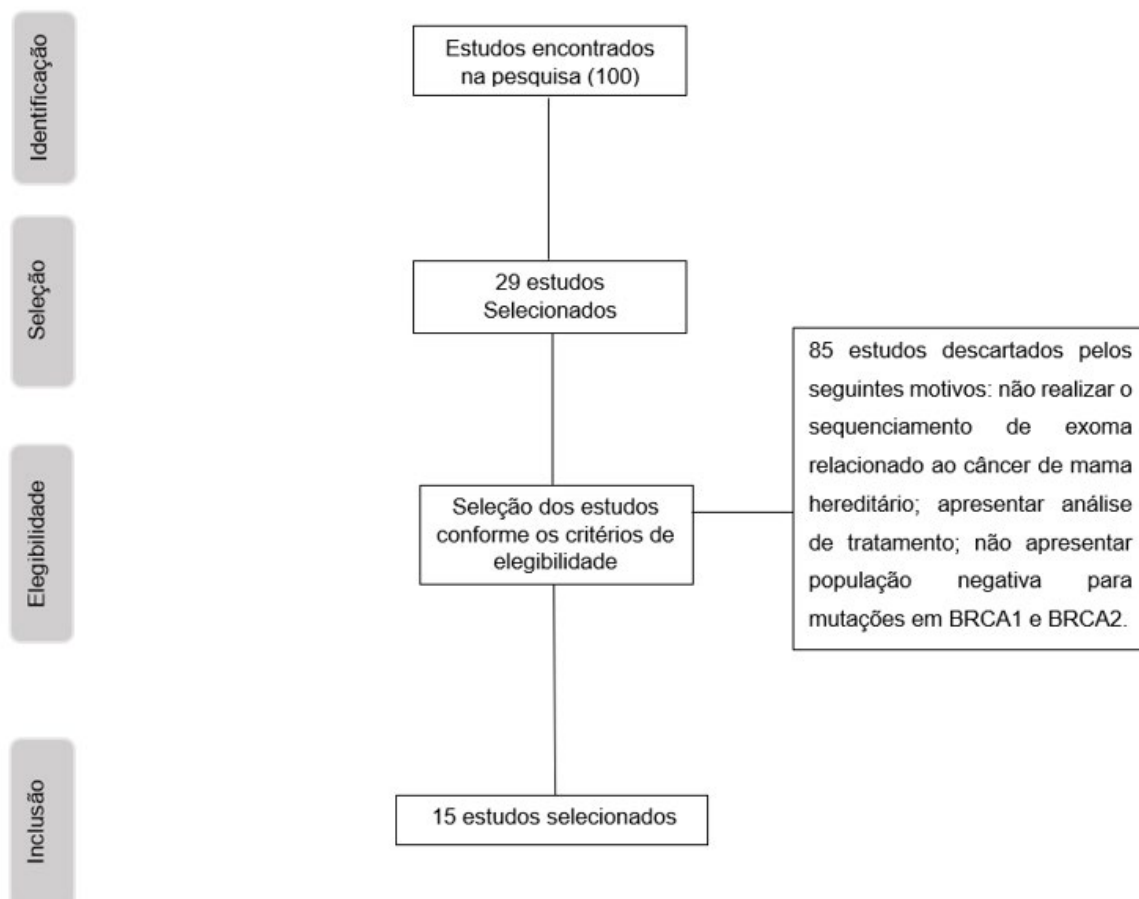


Tabela 1 – Descrição dos principais dados dos estudos incluídos

Autores	População estudada	Resultados
Bagherzadeh et al 2020	387 casos de câncer de mama não selecionados, sem mutação patogênica em BRCA1 e BRCA2, e 653 casos controle.	Alterações genéticas em RAD51C podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Boujmaa et al 2021	9 casos negativos para BRCA com uma forte história familiar de câncer de mama e 10 controles correspondentes.	Alterações genéticas em APC2, POU5F1, DOCK8, KANSL1, TMTC3, APOBEC4 / B, UGT2B17 e GSTT1 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Cybulski et al 2015	195 mulheres de 2 populações (Polónia e Quebec) com câncer de mama. Os casos foram selecionados com base em suas fortes histórias familiares de câncer de mama. Todos foram negativos para mutações em BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN e PALB2	Alterações genéticas em RECQL podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Felicio et al 2021	52 mulheres sem mutação em BRCA1 / BRCA2 / TP53 com alto risco de câncer hereditário de mama e ovário.	Alterações genéticas em RAD54L, FAN1, DROSHA, POLO, SLC34A2, CHEK2, RAD51C e PMS2 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Girard et al 2019	1721 mulheres afetadas com adenocarcinoma mamário ou ductal infiltrante, não portando uma variante patogênica em BRCA1 e BRCA2, e tendo uma irmã com câncer de mama. Irmãs afetadas (N= 826) e 1419 amigos sem câncer não relacionados ou colegas de casos-índice (controles) também foram incluídos.	Alterações genéticas em PALB2, ATM, CHEK2, FANCI, MAST1, POLH e RTEL1 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Glentis et al 2019	52 indivíduos de 17 famílias gregas (HBCC) nas quais pelo menos um paciente era negativo para variantes de risco de câncer de mama hereditário conhecidas.	Alterações genéticas em MDM1, NBEAL1 e SETBP1 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Hsiao-Mei et al 2019	11416 pacientes com características clínicas de câncer de mama, câncer de ovário ou ambos. 3988 controles encaminhados para testes genéticos para condições não cancerosas entre 2014 e 2015.	Alterações genéticas em ATM, CHEK2, PALB2 e MSH6 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Isidori et al 2020	Pares de primos de primeiro grau afetados por câncer de mama hereditário negativos no teste BRCA1/2. A análise direcionada para os genes resultantes da mutação via WES foi realizada em 131 pacientes independentes adicionais com uma suspeita de predisposição hereditária. Dados de sequenciamento para os genes mutados de 197 controles italianos foram selecionados como controle.	Foram encontradas variantes prejudiciais em NPL (N-acetilneuraminato piruvato liase), POLN (DNA Polimerase Nu), RASAL1 (RAS Protein Activator Like 1) e ROS1 (ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tirocina Quinase).
Kuligina et al 2020	49 pacientes russos com sinais clínicos de predisposição genética para câncer de mama, que não apresentavam mutações nos genes BRCA1, BRCA2, CHEK2 e NBS1.	Alterações genéticas em USP39 e CHEK2 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Lynch et al 2013	8 membros de uma família com câncer de mama negativo para BRCA1/2, p53- e PTEN, dos quais, 5 tinham câncer e um é portador obrigatório do gene e dois não afetados e mais 40 casos adicionais de câncer de mama.	Foram identificadas 55 variantes não sinônimas da linhagem germinativa que afetam 49 genes em vários membros da família, das quais se prevê que 22 tenham efeitos prejudiciais. No entanto, a predisposição genética para câncer de mama hereditário pode ser rica em uma família afetada, mas a predisposição pode ser específica da família.
Masoodi et al 2019	As mutações somáticas foram obtidas da base de dados Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, a sequência e a estrutura de proteínas de PIK3CA foi obtida a partir da base de Dados SWISS-Prot e Protein Data Bank.	Alterações genéticas em PIK3CA, p.E545 K, p.E545A, p.E545 G, p. C420Rp.G118D podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Maxwell et al 2016	404 indivíduos que representam 253 famílias com alto risco de câncer de mama.	Ao avaliar uma metodologia para classificação de variantes com base nas diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics com finalidade de definir a taxa de mutações e variantes de significância incerta, foram observadas mutações potencialmente patogênicas e patogênicas em 26 famílias sem identificação de mutações BRCA1/2.
Riahi et al 2018	6 pacientes com mutação negativa BRCA1 / BRCA2 com câncer de mama familiar e 400 controles.	Alterações genéticas em RCC1 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Shahi et al 2019	Pacientes com câncer de mama de 54 famílias negativas para BRCA1 e BRCA2 com risco elevado e 120 controles.	Alterações genéticas em PALB2, BARD1, CHEK2, RAD51C e FANCA podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.
Tavera-Tapia 2019	Família WES: dois irmãos com afetados com câncer de mama aos 26 e 27 anos de idade e sem antecedentes familiares de câncer de mama ou de ovário na geração anterior ou avós. Família BRCAx: 699 famílias espanholas com câncer de mama, as quais tinham um indivíduo com afetado pelo câncer de mama com menos de 35 anos, ou pelo menos dois parentes de primeiro grau com diagnóstico de câncer de mama com 50 anos ou menos, ou pelo menos um caso de câncer de mama masculino e negativos para mutações em BRCA1 e BRCA2. Controles: amostras de DNA de 588 mulheres entre 30 e 65 anos sem antecedentes pessoais ou familiares de qualquer tipo de câncer, e 77 controles adicionais.	Alterações genéticas em RECQL5 podem estar envolvidas na predisposição ao câncer de mama hereditário.

Tabela 2 – Quantidade de estudos que identificaram mutações em determinados genes

Artigos	Genes
4-5	CHEK2, ATM
2-3	TP53, PALB2, CDH1, RAD51C
1	BARD1, RECQL, USP39, APC2, POU4F1, DOCK8, KANSL1, TMTC3, APOBECA/B, UGT2B17, GSTT1, RAD54L, FAN1, DROSHA, POLQ, SLC34A2, FANCI, MAST1, POLH, RTEL1, MDM1, NBEAL1, SETBP1, MSH6, POLN, NPL, RASAL1, ROS1, PIK3CA, p.E545, p.E545A, p.E545G, p.C420P, p.G118D, RCC1, FANCA

Tabela 3 – Avaliação de qualidade dos estudos conforme o Checklist Hawker

Artigos	Pontuação	Qualidade
Felicio et al 2021	33	A
Shahi et al 2019	33	A
Maxwell et al 2016	32	A
Girard et al 2019	36	A
Tavera-Tapia 2019	33	A
Masoodi et al 2019	36	A
Boujemaa et al 2021	30	A
Cybulski et al 2015	36	A
Kuligina et al 2020	33	A
Isidori et al 2020	29	B
Hsiao-Mei et al 2019	27	B
Glentis et al 2019	29	B
Riahi et al 2018	27	B
Lynch et al 2013	27	B
Bagherzadeh et al 2020	22	C

O exoma humano, que contém as informações de codificação proteica, constitui de 1 a 2% do genoma total, erros nessa região são altamente responsáveis por doenças de predisposição genética (BEAULIEU *et al.*, 2014; ROSS *et al.*, 2020).

Cerca de 10 a 20% dos casos de câncer de mama ocorrem em um contexto familiar, com membros da família sendo afetados ao longo das gerações, o que suporta a investigação de outros componentes genéticos envolvidos nesse processo (BEAULIEU *et al.*, 2014; ROSS *et al.*, 2020; SHAHI *et al.*, 2019).

A aplicação do sequenciamento de exoma é uma metodologia apropriada para detecção de mutações em outros genes que podem estar relacionados ao câncer de mama, uma vez que a predisposição genética com base em uma única variante, ou nas mais frequentes (BRCA1/2), tem se tornado menos explicativa, à medida que o campo da pesquisa genética avança (BEAULIEU *et al.*, 2014; ROSS *et al.*, 2020; SHAHI *et al.*, 2019).

O sequenciamento de exoma é uma ferramenta direcionada para as regiões codificadoras de proteínas do genoma, que tem a capacidade de melhorar a especificidade de previsões

genéticas e detectar novas variantes. Quando comparado ao sequenciamento de genoma, a menos que as análises se concentrem em regiões não codificantes ou em variações estruturais, o sequenciamento de exoma fornece maiores benefícios, com custos mais baixos, tanto para a realização da técnica, quanto para o armazenamento e análise de dados (MAJEWSKI *et al.*, 2011).

A detecção de alterações genéticas em indivíduos sem alterações moleculares clássicas causa um impacto positivo na taxa de sobrevivência, devido ao diagnóstico da doença em fases iniciais, possibilitando o direcionamento de tratamentos específicos com base no estadiamento, para pessoas já acometidas pela doença, ou o aconselhamento genético apropriado, para as que apresentam alto risco, a partir das alterações moleculares identificadas (INCA, 2021; FELICIO *et al.*, 2021).

Neste estudo, foi observado que o sequenciamento de exoma possibilitou a detecção de mutações em diferentes genes que podem estar relacionadas ao câncer de mama. Os genes em questão estão apresentados na tabela 2, com destaque para CHEK2 e ATM, os quais foram associados à doença na maioria dos estudos, representando cerca de 26 a 33% dos casos (tabela 2). Além disso, os estudos analisados apresentaram boa qualidade (tabela 3), indicando consistência dos resultados apresentados.

CHEK2 é um gene relacionado a resposta a danos no DNA e desempenha um papel importante na transdução do sinal de dano ao DNA para proteínas de reparo. Mutações neste gene estão associadas de forma reprodutível ao risco aumentado para o câncer de mama (APOSTOLOU e FOSTIRA, 2013). Já o gene ATM é um supressor de tumor, e quando mutado, pode aumentar o risco de 2 a 3 vezes em geral, e de 5 a 9 vezes em mulheres com menos de 50 anos (SUN *et al.*, 2017).

Embora a maioria dos estudos relacionem o uso do sequenciamento de exoma em um contexto de diagnóstico precoce, a detecção de alterações em determinados genes pode também contribuir com o direcionamento de condutas terapêuticas específicas.

Apesar das recomendações para o manejo clínico do câncer de mama estarem concentradas em torno de mutações clássicas (em BRCA1/2), outras alterações genéticas já foram consideradas para o direcionamento de terapias (TUNG *et al.*, 2020). A exemplo disso, o estudo de Tavera-Tapia *et al.* (2019) demonstrou que a alteração genética em RECQL5, detectada por meio de sequenciamento de exoma, torna as células hipersensíveis ao tratamento com inibidores de topoisomerase I e resistentes a cisplatina, mitomicina e etoposídeo, reforçando a importância da inclusão de outros fatores genéticos nas decisões clínicas.

Por outro lado, uma desvantagem da aplicação do sequenciamento de exoma se trata da porção não analisada do genoma, uma vez que as regiões regulatórias, intrônicas e intergênicas vêm sendo consideradas relevantes no desenvolvimento de doenças de suscetibilidade genética (ROSS *et al.*, 2011). Além disso, uma limitação da aplicabilidade dessa metodologia pode estar relacionada à disponibilidade de acesso aos relatos da sua aplicação, uma vez que a revisão relata apenas os dados encontrados em estudos publicados.

Por fim, considerando os benefícios e limitações, o método de sequenciamento de exoma pode contribuir de forma significativa para o estabelecimento da base genética do câncer de mama, pois permite identificar alterações em diferentes genes que podem estar ligadas ao desenvolvimento da doença, possibilitando, além do diagnóstico precoce e aconselhamento ge-

nético apropriado, o direcionamento de condutas terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão demonstrou que a atual base de evidências fornece dados que apoiam o uso do sequenciamento de exoma na detecção de alterações genéticas ligadas ao câncer de mama hereditário. Sua aplicação permite realizar o diagnóstico precoce e direcionar intervenções terapêuticas específicas, no entanto, a aplicabilidade ainda está em fase de estudo. Como perspectivas futuras, espera-se que estudos avaliem a rentabilidade e a inclusão dessa metodologia nos serviços de saúde pública.

REFERÊNCIAS

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY *et al.* American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 21, n. 12, p. 2397-2406, 2003.

APOSTOLOU, Paraskevi; FOSTIRA, Florentia. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed research international*, v. 2013, 2013.

BAGHERZADEH, Maryam *et al.* Association of RAD51C germline mutations with breast cancer among Bahamians. *Breast cancer research and treatment*, v. 184, n. 2, p. 649-651, 2020.

BARZAN, David *et al.* Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. *European Journal of Human Genetics*, v. 21, n. 11, p. 1286-1292, 2013.

BEAULIEU, Chandree L.; MAJEWSKI, Jacek; SCHWARTZENTRUBER, Jeremy; SAMUELS, Mark E.; FERNANDEZ, Bridget A.; BERNIER, Francois P.; BRUDNO, Michael; KNOPPERS, Bartha; MARCADIÉ, Janet; DYMENT, David. FORGE Canada Consortium: outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project. *The American Journal Of Human Genetics*, v. 94, n. 6, p. 809-817, 2014.

BOUJEMAA, Maroua *et al.* Germline copy number variations in BRCA1/2 negative families: Role in the molecular etiology of hereditary breast cancer in Tunisia. *PloS one*, v. 16, n. 1, p. e0245362, 2021.

CLAUS, Elizabeth; SCHILDKRAUT, Joellen; THOMPSON, Douglas; RISCH, Neil. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*, v. 77, p. 2318-2324, 1996.

CYBULSKI, Cezary *et al.* Germline RECQL mutations are associated with breast cancer susceptibility. *Nature genetics*, v. 47, n. 6, p. 643-646, 2015.

DA COSTA VIEIRA, René Aloísio *et al.* Breast cancer screening in developing countries. *Clinics*, v. 72, p. 244-253, 2017.

FELICIO, Paula S. *et al.* Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer. *Human mutation*, v. 42, n. 3, p. 290-299, 2021.

GARBER, Judy E.; OFFIT, Kenneth. Hereditary cancer predisposition syndromes. *Journal of clinical oncology*, v. 23, n. 2, p. 276-292, 2005.

GIRARD, Elodie *et al.* Familial breast cancer and DNA repair genes: Insights into known and novel susceptibility genes from the GENESIS study, and implications for multigene panel testing. *International journal of cancer*, v. 144, n. 8, p. 1962-1974, 2019.

GLENTIS, Stavros *et al.* Exome sequencing in BRCA1-and BRCA2-negative Greek families identifies MDM1 and NBEAL1 as candidate risk genes for hereditary breast cancer. *Frontiers in genetics*, p. 1005, 2019.

GONZAGA-JAUREGUI, Claudia; LUPSKI, James R.; GIBBS, Richard A. Human Genome Sequencing in Health and Disease. *Annual Review Of Medicine*, v. 63, n. 1, p. 35-61, 2012.

HAWKER, Sheila *et al.* Appraising the evidence: reviewing disparate data systematically. *Qualitative health research*, v. 12, n. 9, p. 1284-1299, 2002.

HSIAO-MEI *et al.* Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA oncology*, v. 5, n. 1, p. 51-57, 2019.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM *et al.* Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, v. 431, n. 7011, p. 931-945, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de mama. 2021. Rio de Janeiro: INCA / Conprev; 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de mama. 2021. Rio de Janeiro: INCA / Conprev; 2021.

ISIDORI, Federica *et al.* RASAL1 and ROS1 Gene Variants in Hereditary Breast Cancer. *Cancers*, v. 12, n. 9, p. 2539, 2020.

KULIGINA, Ekaterina S. *et al.* Exome sequencing study of Russian breast cancer patients suggests a predisposing role for USP39. *Breast cancer research and treatment*, v. 179, n. 3, p. 731-742, 2020.

LYNCH, Julie A.; VENNE, Vickie; BERSE, Brygida. Genetic tests to identify risk for breast cancer. In: *Seminars in oncology nursing*. WB Saunders, 2015. p. 100-107.

MAJEWSKI, Jacek; SCHWARTZENTRUBER, Jeremy; NITSCHKE, Patrick. Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, v. 131, n. 6, p. 1594-16039, 2013.

MASOODI, Tariq Ahmad *et al.* Structural prediction, whole exome sequencing and molecular dynamics simulation confirms p. G118D somatic mutation of PIK3CA as functionally important in breast cancer patients. *Computational Biology and Chemistry*, v. 80, p. 472-479, 2019.

MAXWELL, Kara N. *et al.* Evaluation of ACMG-guideline-based variant classification of cancer susceptibility and non-cancer-associated genes in families affected by breast cancer. *The American Journal of Human Genetics*, v. 98, n. 5, p. 801-817, 2016.

METZKER, Michael L. Sequencing technologies—the next generation. *Nature reviews genetics*, v. 11, n. 1, p. 31-46, 2010.

SCHIAVO, Julie H. PROSPERO: an international register of systematic review protocols. *Medical reference services quarterly*, v. 38, n. 2, p. 171-180, 2019.

SELÇUK, Ayşe Adin. A guide for systematic reviews: PRISMA. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*,

v. 57, n. 1, p. 57, 2019.

SUN, Yi-Sheng *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, v. 13, n. 11, p. 1387, 2017.

PAL, Tuya; PERMUTH-WEY, Jenny; HOLTJE, Tricia; SUTPHEN, Rebecca. BRCA1 and BRCA2 mutations in a study of African American breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 13, p. 1683-1686, 2004.

PETRUCELLI, Nancie, *et al.* BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Gene Reviews*, v. 4, p. 1993–2021, 1998.

REBBECK, Timothy R. *et al.* Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology*, v. 22, n. 6, p. 1055-1062, 2004.

TAVERA-TAPIA, Alejandra *et al.* RECQL5: Another DNA helicase potentially involved in hereditary breast cancer susceptibility. *Human Mutation*, v. 40, n. 5, p. 566-577, 2019.

TRAN, Ben *et al.* Cancer genomics: technology, discovery, and translation. *J Clin Oncol*, v. 30, n. 6, p. 647-660, 2012.

TUNG, Nadine M. *et al.* Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 18, p. 2080-2106, 2020.

VENKITARAMAN, Ashok R. Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*, v. 108, n. 2, p. 171-182, 2002.

RIAHI, Aouatef *et al.* Exome sequencing and case–control analyses identify RCC1 as a candidate breast cancer susceptibility gene. *International Journal of Cancer*, v. 142, n. 12, p. 2512-2517, 2018.

ROSS, Jay P.; DION, Patrick A.; ROULEAU, Guy A. Exome sequencing in genetic disease: recent advances and considerations. *F1000Research*, v. 9, 2020.

SHAHI, Rajendra Bahadur *et al.* Identification of candidate cancer predisposing variants by performing whole-exome sequencing on index patients from BRCA1 and BRCA2-negative breast cancer families. *BMC cancer*, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

VAN DEN ENDE, Caroline *et al.* Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40–49 years: A systematic review. *International journal of cancer*, v. 141, n. 7, p. 1295-1306, 2017.