

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM MASTOLOGIA

JEANE PISSARRA TEIXEIRA MONTEIRO

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA NAS MULHERES JOVENS

VITÓRIA

2016

JEANE PISSARRA TEIXEIRA MONTEIRO

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA NAS MULHERES JOVENS

Monografia apresentada à Universidade Federal do Espírito Santo - UFES como requisito parcial para obtenção do Grau de Especialista em Mastologia

Orientador: Dr. Alfredo Rezende Santos

VITÓRIA

2016

JEANE PISSARRA TEIXEIRA MONTEIRO

BIOLOGIA E GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA NAS MULHERES JOVENS

Monografia apresentada à Universidade Federal do Espírito Santo - UFES como requisito parcial para obtenção do Grau de Especialista em Mastologia

Aprovada em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Dr. Alfredo Rezende Santos
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof^a. Mestre Janine Martins Machado
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof^a. Carolina Loyola Prest Ferrugini
Universidade Federal do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e professores da Residência de Mastologia da Universidade Federal do Espírito Santo, que compartilharam seu conhecimento e me transmitiram o melhor da ciência, da técnica e da ética.

Aos meus pacientes por depositarem em minhas mãos a sua vida, e me ensinarem a amar cada dia mais a medicina.

À Dra. Mayra, minha grande companheira na mastologia, pela paciência e amizade.

Ao Hospital Santa Rita de Cássia, onde trabalho com prazer e tenho caros amigos e professores.

Aos colegas mastologistas de Vitória, exemplos de competência e boa formação.

Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e me orientaram a lutar pelos meus objetivos.

Ao meu marido e filhas por serem meu maior tesouro, meus amores e meus melhores amigos.

A Deus. Porque foi a Fé que me trouxe até aqui.

RESUMO

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças que apresenta variadas manifestações clínicas, morfológicas e imaginológicas, com diversos perfis genéticos. Nos Estados Unidos da América (EUA) a neoplasia maligna de mama é a segunda causa de morte por câncer, atrás apenas do câncer de pulmão. No Brasil observa-se aumento da incidência, da mortalidade, e da morbidade do câncer de mama, sendo considerado um problema de saúde pública e um dos alvos da política nacional de atenção oncológica. Apesar da maior incidência do câncer de mama ocorrer em mulheres a partir dos 50 anos de idade, estudos têm relatado aumento na incidência e mortalidade em mulheres jovens. Esse dado torna-se preocupante, pois o câncer de mama em mulheres jovens tende a uma maior agressividade e menor sobrevida. Além disso, estudos mostram que idade jovem é um fator isolado de prognóstico adverso, com piores taxas de recorrência e morte. Hoje, cerca de 5 a 10% de todos os cânceres de mama são causados por mutações em genes que sabidamente aumentam a susceptibilidade ao câncer de mama. Os genes de alto risco para o câncer de mama incluem o BRCA1 e 2, o PTEN, o TP53, o LKB1/STK11 e o CDH1, com um risco relativo (RR) maior que 4 durante a vida, mas geralmente ainda maior em idades jovens. Esses genes são a principal causa de câncer de mama familiar. Os genes CHEK2, TGF β 1, CASP8 e ATM pertencem a baixo a moderado risco. É provável ainda que existam outros genes envolvidos no câncer de mama, que ainda não tenham sido identificados. Conclui-se assim que quanto maior o conhecimento dos riscos genéticos, maior será a compreensão da etiologia do câncer de mama nas mulheres jovens e melhores as estratégias direcionadas à sua prevenção, tratamento e diagnóstico em estágios menos avançados. O progresso na área genética é a maior esperança de evitar que as pessoas tenham sua juventude interrompida pelo câncer de mama precoce.

Palavras chaves: cancer de mama, mulher jovem, genetica do cancer de mama, biologia molecular do cancer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is a heterogeneous disease with a varied clinical, morphological and immunological presentation and with different genetic profiles. In the United States of America (USA), malignant breast tumor is the second leading cause of cancer death, behind only lung cancer. In Brazil, there is an increase in incidence, mortality, and morbidity of breast cancer, and it is considered a public health problem and one of the targets of the national cancer care policy. Although the higher incidence of breast cancer occurs in women with more than 50 years of age, studies have reported an increased incidence and mortality in young women. This data becomes worrisome because breast cancer in young women tends to be more aggressive and has a lower survival. In addition, studies have shown that young age is an isolated factor of adverse prognosis, with worse rates of recurrence and death. Today, about 5 to 10% of all breast cancers are caused by mutations in genes known to increase susceptibility to breast cancer. High-risk genes for breast cancer include the BRCA1 and 2, PTEN, TP53, LKB1/ STK11 and CDH1, with a relative risk (RR) greater than 4 during life, but generally even higher in young ages. These genes are the main cause of familial breast cancer. The genes CHEK2, TGF β 1, CASP8 and ATM belong to low to moderate risk. It is also likely that there are other genes involved in breast cancer, which have not been identified yet. In conclusion, the greater the knowledge of genetic risk, the greater the understanding of the etiology of breast cancer in young women and better strategies aimed at prevention, treatment and diagnosis in less advanced stages. Progress in genetics is our hope of avoiding that people have their youth interrupted by early breast cancer.

Keywords: breast cancer in young woman, young women genetics e molecular biology breast cancer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	14
4 RESULTADOS	15
4.1 BIOLOGIA CLÍNICA DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS.....	15
4.2 BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS.....	20
4.2.1 Receptores hormonais.....	20
4.2.2 HER-2.....	20
4.2.3 BRCA.....	21
4.2.4 TP53.....	22
4.2.5 PALB2.....	23
4.2.6 PTEN.....	23
4.2.7 RANKL.....	24
4.2.8 LKB1.....	24
4.2.9 MSH2 e MLH1.....	25
4.2.10 Genes de Baixa Penetrância.....	26
4.2.11 Polimorfismos Genéticos.....	30
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças que apresenta variadas manifestações clínicas, morfológicas e imaginológicas, com diversos perfis genéticos e, por consequência diferentes comportamentos biológicos e respostas terapêuticas (BARROS; BUZAID, 2007; INCA, 2015). Estudos têm apontado que particulares subgrupos de populações têm o risco aumentado de desenvolver a doença. Mudanças moleculares em genes supressores de tumor e superexpressão de oncogenes têm sido detectadas em tumores de mama. Essa variedade de alterações moleculares específicas indica diferentes subgrupos etiológicos (BERNSTEIN; LÓPEZ-CARRILLO; WANG, 1999). Nos Estados Unidos da América (EUA) a neoplasia maligna de mama é a segunda causa de morte por câncer, atrás apenas do câncer de pulmão (BERNSTEIN; LÓPEZ-CARRILLO; WANG, 1999). No Brasil observa-se aumento da incidência, da mortalidade, e da morbidade do câncer de mama, sendo considerado um problema de saúde pública e um dos alvos da política nacional de atenção oncológica. Além disso, acredita-se que seja a neoplasia de maior impacto psicológico, funcional e social nas mulheres, causando danos à autoimagem e à percepção da sexualidade (PINHEIRO et al., 2013).

Vários são os fatores de risco estabelecidos para o câncer de mama, entre os principais estão: idade, duração da atividade ovariana, hereditariedade, hábitos de vida, como o tipo de alimentação, a ingestão de bebida alcoólica e de tabaco, obesidade, uso de medicamentos, principalmente anticoncepcionais orais e repositores hormonais, localização geográfica, entre outros (PINHEIRO et al., 2013).

O Ministério da Saúde recomenda como principais estratégias de rastreamento populacional um exame mamográfico, pelo menos a cada dois anos, para mulheres de 50-69 anos, e o exame clínico anual das mamas, para mulheres de 40-49 anos de idade. Para mulheres de grupos populacionais considerados de risco elevado para o câncer de mama, com história familiar de câncer de mama em pelo menos um parente de primeiro grau, recomenda-se o exame clínico da mama e a mamografia, anualmente, a partir de 35 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Segundo a Fundação Internacional para Pesquisa do Câncer Mundial, o câncer de mama é o mais comum em mulheres, com aproximadamente 1,7 milhões de casos diagnosticados em 2012, sendo o segundo mais comum entre todos os cânceres. E representa cerca de 12% de todos os novos casos, sendo 25% de todos os novos casos

de câncer em mulheres (WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL, 2012). Só no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de novos casos para 2016 é de 57.960, e é o tipo de câncer mais comum nas mulheres, depois do de pele não melanoma (INCA, 2015).

Entre 2009 e 2014, o número de casos da doença no país aumentou 13,4%, número que representa uma taxa de aumento de mais ou menos 2% ao ano. Ao todo, são 57 mil novos casos de câncer de mama no Brasil a cada ano, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2015).

Apesar da maior incidência do câncer de mama ocorrer em mulheres a partir dos 50 anos de idade, estudos têm relatado aumento na incidência e mortalidade em mulheres jovens. Segundo Anders et al. (2009) 7% das mulheres com câncer de mama são diagnosticadas antes dos 40 anos de idade, isso representa 40% de todos os cânceres nas mulheres dessa faixa etária.

A Sociedade Americana de Câncer (ACS, 2015) estima que 182.460 mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama em 2008 nos EUA, e que 40.480 mulheres morreram dessa doença durante esse ano. Desses, 6,6% dos casos foram diagnosticados antes dos 40 anos de idade, 2,4% antes dos 35 e 1% antes dos 30. De todos os cânceres diagnosticados nas mulheres, na faixa de etária de 40 anos mais de 40% são cânceres de mama, aos 30 anos eles representam 20% e com 20 anos um pouco mais de 2%. Em 2015, foram 292.130 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, 40.290 mortes, 4,1% dos cânceres em mulheres com menos de 40 anos nesse ano.

Um estudo realizado nas universidades de Washington, Seattle e Oregon, analisando registros do Instituto Nacional do Câncer, entre 1976 e 2009, encontrou um aumento de novos casos de câncer de mama avançado em mulheres entre 25 e 39 anos (ACS, 2013). Também nos EUA, Johnson, Chien e Bleyer (2013), verificaram um aumento estatisticamente significativo na incidência de câncer de mama, com metástase em outros órgãos no momento do diagnóstico, em mulheres de 25 a 35 anos, sem aumento correspondente nas mulheres de maior idade.

Na França, Fontenoy et al. (2010), verificaram um aumento da incidência do câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos. Segundo Gonçalves e Barbosa (2006), houve aumento significativo no percentual de internações por câncer de mama em idades menores de 30 anos na Região Sudeste, no período de 1998 a 2003, com taxas de

mortalidade no Rio de Janeiro mais elevadas do que nos demais estados da Região Sudeste.

Esses achados são especialmente preocupantes, pois o câncer de mama em mulheres jovens tende a uma maior agressividade e menor sobrevida (ACS, 2013). Estudos mostram que idade jovem é um fator isolado de prognóstico adverso, com taxas de recorrência e morte piores quando comparadas às mulheres mais velhas, até quando são administradas terapias mais agressivas e mesmo depois de ajustes com todos os fatores prognósticos conhecidos (ANDERS et al., 2009 ; AZIM; PARTRIDGE, 2014).

Mulheres jovens tratadas para câncer de mama possuem maior risco de uma segunda malignidade, com maiores incidências de tumores ósseos, tumor de ovário, de tireóide, de rim, de pulmão, também de câncer de pele não melanoma, leucemia e linfoma. Mais ainda, em mulheres com menos de 36 anos tratadas para câncer de mama em estágio inicial foi observado aumento da incidência de câncer na mama contralateral (ANDERS et al., 2009).

O pior prognóstico também decorre geralmente, além da biologia do tumor, do diagnóstico tardio, com a doença em fase mais avançada. Pacientes jovens apresentam tumores maiores (1 a 10 cm), estadiamento clínico mais avançado e tumores pouco diferenciados quando comparados a mulheres na pós menopausa. Em um estudo com 135 mulheres com carcinoma de mama e idade entre 13 e 35 anos, o principal motivo da consulta, relatado por 75,4% das pacientes foi nódulo mamário palpável. Apenas 2,2% das mulheres eram assintomáticas. Devido à fraca suspeição clínica, e às dificuldades técnicas da mamografia na paciente jovem, há um atraso no diagnóstico nessa população (FERREIRA; PETEL; FERNANDES, 2011).

Fatores de risco para câncer de mama precoce diferem de um modo interessante em relação ao das mulheres mais velhas. A combinação de obesidade, dieta calórica e sedentarismo é um fator de risco para mulheres na pré-menopausa. Uso recente de contraceptivo oral é um fator de risco para o câncer de mama prematuro, particularmente para tumores com negatividade para os receptores de estrogênio (RE). Nas mulheres com menos de 35 anos, a multiparidade com início da amamentação muito jovem, são fatores de risco, devido a uma elevação em curto prazo do risco de câncer de mama alguns meses após o parto. Outros fatores de risco em mulheres na pré-menopausa incluem: exposição a pesticidas (JACOME et al., 2010), tratamento radioterápico anterior (para Linfoma de Hodgkin), idade precoce na menarca, alto consumo de álcool e dieta

rica em carne vermelha. Atividade física intensa e dieta rica em certas frutas e vegetais estão associados à diminuição do risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa. Alta densidade mamográfica é um fator de risco para câncer de mama em todas as idades, e é comum nas mamas mais jovens. História familiar de câncer é um forte fator de risco para mulheres com menos de 35 anos, o que sugere a presença de alguma das síndromes familiares. Em um estudo com mulheres com diagnóstico de câncer de mama antes dos 30 anos, foram encontradas mutações no BRCA1, BRCA2 e TP53, em aproximadamente metade das mulheres com forte história familiar de câncer de mama, e em menos de 10% das mulheres sem história de câncer de mama na família (ANDERS et al., 2009).

A explicação para a heterogeneidade do câncer de mama, com seu amplo espectro de apresentações clínicas, morfológicas e de comportamento biológico, com diferentes respostas ao tratamento, é o envolvimento de diferentes genes relacionados à diferenciação e à atividade proliferativa. O estudo de várias sequências de genes levou à classificação molecular do câncer de mama em cinco subtipos: basalóide; HER-2; luminais A e B e tipo mama normal. Esses perfis foram identificados a partir do desenvolvimento de técnicas de microarranjos de DNA e mostraram consistência em diferentes grupos de estudo (AZIM; PARTRIDGE, 2014; BARROS; BUZAID, 2007).

O subtipo basalóide é assim chamado devido às características de suas células, as basais mais indiferenciadas da glândula mamária, que dão origem às células epiteliais glandulares e às mioepiteliais. Não expressam receptores hormonais e nem o gene c-erbB2, possuem elevada atividade proliferativa e variável expressão de citoqueratinas basais CK5/6 e CK17 e marcadores de músculo liso. Outros marcadores associados ao subtipo basalóide são o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou HER-1 e o receptor do fator de crescimento tirosino-quinase c-kit, expressos frequentemente nos tumores basalóides, e que têm sido estudados em tumores mais agressivos na tentativa de desenvolver novas terapias-alvo. Ambos estão implicados na via da tirosina-quinase, envolvida na proliferação celular, na inibição da apoptose, na angiogênese e disseminação à distância (BARROS; BUZAID, 2007; FERREIRA; PETEL; FERNANDES, 2011; NIELSEN et al., 2004).

O subtipo HER-2, juntamente com o basalóide constitui o grupo mais agressivo e com pior prognóstico. Resulta da não expressão de receptores estrogênicos (RE-negativo) associado ao fenótipo HER-2, que é determinado por um grupo de 19 genes, entre eles o

próprio gene c-erbB2 e outros relacionados à perda da expressão do gene do receptor estrôgênico alfa, o RE-alfa (BERTUCCI et al., 2004).

Os subtipos luminais estão associados a um melhor prognóstico, particularmente o subtipo A, mais bem diferenciado. Expressam marcadores de células com função glandular e receptores de estrogênio e progesterona (RE e RPg), citoqueratinas luminais 8 e 18, e genes relacionados à ativação do RE, LIV1 e ciclina D1 (SOTIRIOU et al., 2003).

O subtipo mama normal, também chamado múltiplos marcadores negativos (MMN) mostra negatividade para marcadores basais como CK 5/6 e CK7, assim como para outros marcadores que incluem HER-2, EGFR, c-kit, RE. A maioria não expressa Ki-67 e apresenta positividade para CK 8/18, sugerindo que suas células derivam provavelmente das células glandulares luminais (MUNIRAH et al., 2011).

Segundo Johnson et al. (2015) ha uma frequência aumentada de tumores ricos em HER 2 e subtipo basal em mulheres jovens e aquelas com HER 2 positivos e luminal B tiveram piores desfechos.

Em um estudo de Azim et al. (2012) com 3.522 pacientes das quais 451 tinham menos de 40 anos ao diagnóstico de câncer de mama, estas pacientes apresentaram proporções significativamente maiores de tumores do tipo basais (34%) quando comparadas às mulheres mais velhas, sendo 27,7% para a faixa etária entre 41 e 52 anos; 20,8% para 53 a 64 anos e 17,9% para maiores de 65 anos. Além disso, maior proporção de tumores ricos em HER2 foi observado em pacientes mais jovens, que por outro lado também apresentaram menos tumores do tipo luminal A (17,2%) (AZIM; PARTRIDGE, 2014).

Hoje, cerca de 5 a 10% de todos os cânceres de mama são causados por mutações em genes que sabidamente aumentam a susceptibilidade ao câncer de mama. Esses genes podem ser divididos em de baixo, moderado e alto risco. Os genes de alto risco para susceptibilidade ao câncer de mama incluem o BRCA1 e 2, o PTEN, o TP53, o LKB1/STK11 e o CDH1, com um risco relativo (RR) maior que 4 durante a vida, mas geralmente ainda maior em idades jovens. Esses genes são a principal causa de câncer de mama familiar. Os genes CHEK2, TGFβ1, CASP8 e ATM pertencem a baixo a moderado risco (OLDENBURG et al., 2007).

Os genes BRCA1 e BRCA2 parecem ser os dois principais genes encontrados em famílias com múltiplos casos de desenvolvimento precoce de câncer de mama. O BRCA1 é encontrado em 80% das famílias com pelo menos quatro casos de câncer de mama diagnosticados antes dos 60 anos de idade e pelo menos um caso de câncer de ovário.

De forma semelhante, o BRCA2 está fortemente associado a famílias com pelo menos um caso de câncer de mama masculino. Mas as mutações no BRCA1 e 2 não conseguem explicar todas as formas familiares de câncer de mama. Há mutações em outros genes de alto risco para câncer de mama, como TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (Síndrome de Cowden), CDH1 (HDGC - síndrome) e LKB1 (Síndrome de Peutz-Jegher). Porém são muito raros de identificar em pacientes com câncer de mama na ausência de outros estigmas das respectivas síndromes (OLDENBURG et al., 2007).

Em todo o mundo há um crescente interesse no estudo do câncer em pessoas jovens, mas ainda são poucos os estudos detalhados da distribuição das taxas de incidência e mortalidade, assim como a exploração dos aspectos biológicos específicos do câncer que ocorre precocemente na vida. Têm sido publicados estudos que apontam o aumento na incidência e na mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens em várias partes do mundo, inclusive no Brasil, mas são pouco estudados os fatores de risco, genéticos e até ambientais que poderiam ser implicados no surgimento precoce do câncer de mama neste grupo etário (SANTOS, 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar a apresentação peculiar do câncer de mama na mulher jovem.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Descrever as características morfológicas e fisiológicas mais comumente encontradas nos tumores das mulheres jovens.

Enumerar os genes envolvidos com o desenvolvimento precoce do câncer de mama.

Determinar os genes mais importantes na formação do câncer de mama.

3 METODOLOGIA

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos pesquisados no Pubmed, Scielo, Lilacs, Medline e Bireme, além de outras fontes científicas, publicados entre 1979 e a presente data, com as palavras-chaves, “breast câncer in young woman”, “young women genetics” e “molecular biology breast câncer”, entre outras. Foram pesquisados também sites de órgãos oficiais como INCA, Ministério da Saúde e outros.

4 RESULTADOS

4.1 BIOLOGIA CLÍNICA DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Apesar de o risco de câncer de mama aumentar com a idade, estima-se que entre 5 e 7% dos carcinomas de mama são diagnosticados em mulheres abaixo dos 40 anos (GNERLICH et al., 2009). Além disso, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres jovens com idade entre 15 e 39 anos (JOHNSON et al., 2015).

Gnerlich et al. (2009) conduziram um estudo com mais de 240.000 pacientes das quais aproximadamente 15.000 tinham menos de 40 anos no momento do diagnóstico. Esse estudo mostrou que as pacientes jovens eram mais comumente diagnosticadas com tumores maiores, com maior envolvimento linfonodal, menor diferenciação, e receptores hormonais negativos.

Benz (2008) realizou uma análise retrospectiva em cerca de 4.000 casos de câncer de mama, os quais foram menos agressivos nas mulheres mais velhas e tiveram crescimento mais lento em comparação com aqueles das mulheres jovens.

Mulheres jovens tiveram menor tempo livre de doença e sobrevida em 10 anos de 35% em comparação a 60% nas mulheres mais velhas. Em comparação com o câncer de mama de mulheres mais velhas, o das jovens é relativamente rico em células mamárias imaturas e em fator de crescimento, com relativa supressão de genes relacionados com a apoptose. Mulheres jovens também tiveram maior probabilidade de serem diagnosticadas com tumores classe III, e menor probabilidade de tumores positivos para receptor de estrogênio em relação a negativos para RE. Mulheres jovens com tumores ricos em HER 2 tiveram piores desfechos quando comparadas a mulheres mais velhas e sobrevida em 10 anos de 16,7% contra 50% (JOHNSON et al., 2015).

Como é tradicionalmente sabido, o câncer de mama em pessoas jovens é caracterizado por um fenótipo mais agressivo. Em um estudo com 3.890 pacientes das quais 1.427 na pré-menopausa, com 185 casos abaixo de 35 anos de idade, com diagnóstico de câncer de mama invasivo, no Instituto Europeu de Oncologia entre 1997 e 2000, aquelas com menos de 35 anos tiveram maior porcentagem de receptores de estrogênio e progesterona negativos, invasão vascular ou linfática presente, e tumores grau 3, quando comparadas com mulheres com idade entre 35 e 50 anos (COLLEONI et al., 2002).

Em um estudo genômico de larga escala, com 784 casos de câncer de mama em estágios iniciais, dividindo as pacientes em até 45 anos e maiores de 65 anos, resultados

clínicopatológicos foram consistentes com estudos prévios, mostrando que mulheres mais jovens possuem tumores maiores, de maior grau, com mais linfonodos positivos, com menor positividade para receptor de estrogênio, mais superexpressão de c-erbB2, e uma tendência a menor tempo livre de doença. A aplicação da ferramenta estatística Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) revelou 367 genes significativos, presentes em grande quantidade nos tumores de mulheres jovens, diferenciando-os dos tumores de mulheres mais velhas. Esses genes incluem aqueles envolvidos com a resposta imune, hipóxia, BRCA1, células totipotentes (stem cells), apoptose, histonadeacetilase, e outros oncogenes conhecidos (ANDERS et al., 2008).

Mulheres mais jovens possuem tumores de subtipos moleculares mais agressivos com mais frequência, devido a diferenças biológicas. Existem evidências claras de que o câncer de mama na mulher jovem é mais agressivo e possui características biológicas únicas, e que eventos relacionados à gravidez, incluindo a própria gestação e a amamentação, causam impacto não só no risco de desenvolver câncer de mama como também no fenótipo e na biologia do tumor (AZIM; PARTRIDGE, 2014).

Um estudo no Reino Unido com 2.956 pacientes provenientes de 127 hospitais diagnosticadas com câncer de mama, entre 18 e 40 anos sendo a idade média ao diagnóstico de 36 anos. A maioria apresentava o tipo histológico ductal, estágio 3. Linfonodos regionais foram positivos para metástase em 50,2% delas e 27% apresentaram multifocalidade. Um terço dos tumores era receptor-estrogênio negativos, enquanto um quarto era HER2 positivos (COPSON et al., 2013). Resultados semelhantes foram observados no estudo “Young Women’s Breast Cancer” com 399 mulheres abaixo dos 40 anos ao diagnóstico, iniciado em 2006, demonstrando altas taxas de invasão angiolinfática (34%) e infiltrado linfocitário peritumoral (24%) (COLLINS et al., 2012).

Os tumores de mama nas pacientes jovens apresentam pior prognóstico devido à presença de características de agressividade, como alto grau de anaplasia, receptor hormonal negativo, hiperexpressão de HER2, e alta taxa de linfonodos positivos. Tais tumores apresentam comumente invasão vascular, infiltração linfática e tamanho maior ao diagnóstico quando comparados a mulheres na pós-menopausa. São tumores com maior ocorrência de alto grau, margens comprometidas e infiltração além da camada basal (FERREIRA; PETEL; FERNANDES, 2011).

Pela associação desses fatores citados, mesmo considerando a correção para estadiamento e características do tumor, idade jovem ao diagnóstico continua sendo fator de risco isolado para recorrência e morte por câncer de mama e também uma indicação de terapia sistêmica agressiva (AZIM et al., 2012).

Mulheres jovens tiveram menor tempo livre de doença e uma sobrevida em 10 anos de 35% em comparação a 60% nas mulheres mais velhas. Nos tumores ricos em HER-2 houve piores desfechos quando comparadas mulheres jovens às mais velhas e sobrevida em 10 anos de 16,7% contra 50% respectivamente (JOHNSON et al., 2015).

Quando comparada a distribuição dos subtipos de câncer de mama, pacientes com menos de 40 anos tiveram pelo menos o dobro de tumores dos fenótipos receptor de estrogênio negativo e HER2 negativo (34,3% contra 17,9%) e a metade do fenótipo luminal (17,2% contra 35,4%) em relação às mulheres mais velhas (> 65 anos) (AZIM et al., 2012).

Entre todos os subtipos histológicos e todos os estágios da doença, a taxa de sobrevivência de um câncer de mama é comparativamente menor para mulheres abaixo dos 40 anos. Não apenas a mortalidade em mulheres com câncer de mama antes dos 40 tem sido maior, mas a melhora na taxa de sobrevivência desde 1975 até o momento atual tem sido menor na mulher jovem quando comparada às mulheres de maiores faixas etárias. Consequentemente, a discrepância nas taxas de sobrevida entre mulheres jovens e mulheres mais velhas se tornou progressivamente nos últimos anos. Essa relativa melhora na mulher mais velha e a falta de progresso na mulher jovem pode ser devido a diferenças biológicas idade-dependentes, pois a maioria dos esforços preventivos e terapêuticos foram conduzidos em mulheres de meia-idade e mulheres mais velhas com sucesso, e não nas mulheres jovens, as quais precisam de tratamento diferenciado (ANDERS et al., 2009).

Os princípios do tratamento do câncer de mama invasivo na mulher jovem são os mesmos da mulher mais velha, porém as mulheres jovens possuem particularidades. Têm risco peculiar de desenvolverem problemas emocionais e psicossociais. Sempre que possível é desejável realizar uma cirurgia conservadora. No entanto é preciso levar em consideração que um dos fatores de risco mais importantes para recorrência após cirurgia conservadora é a idade abaixo de 35 anos ao diagnóstico (ANDERS et al., 2009).

Todas as mulheres jovens devem ser consideradas alto risco devido ao fator idade isolado, portanto tratamento adjuvante deve ser sempre considerado nas discussões sobre o tratamento. No entanto, esses tratamentos trazem consequências em longo prazo, incluindo menopausa precoce, infertilidade, efeitos colaterais sobre a densidade mineral óssea com a quimioterapia e a hormonioterapia, e risco de desenvolvimento de uma segunda malignidade induzida pela radioterapia (ANDERS et al., 2009).

Segundo estudos de Kroman et al (2000) e Xiong et al (2001) mulheres com menos de 30 anos de idade, com câncer de mama em estágios iniciais que não recebem quimioterapia

adjuvante, têm um pior tempo livre de doença. A quimioterapia adjuvante para tumores iniciais em pacientes com menos de 50 anos reduz o risco de recorrência em 35% e de morte em 27%, e tem sido demonstrado que o tratamento adjuvante com quimioterapia é sempre indicado para pacientes com tumores RE negativos. No entanto, na ausência de contra indicações, todas as pacientes com tumores RE positivos diagnosticadas antes dos 40 anos requerem tratamento quimioterápico e hormonal e não somente hormonioterapia (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' GROUP, 1988).

Hoje muito se fala sobre tratamento profilático em mulheres com alto risco para câncer de mama. Quanto à terapia hormonal profilática, dois SERMs (moduladores seletivos do receptor de estrogênio) e dois inibidores de aromatase tem mostrado diminuir o risco de desenvolver câncer de mama hormônio-receptor-positivo em mulheres de alto risco. O Tamoxifeno reduz o risco de um primeiro câncer com receptores hormonais positivos em mulheres tanto na pós-menopausa quanto na pré-menopausa. O Raloxifeno reduz o risco de um primeiro câncer com receptores hormonais positivos em mulheres na pós-menopausa. O Aromasin, inibidor da aromatase, reduz o risco de um primeiro câncer com receptores hormonais positivos em mulheres na pós-menopausa, mas não é aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration-EUA) para esse uso. A cirurgia profilática, que consiste na retirada dos ovários e das mamas saudáveis, é uma alternativa mais agressiva, mas comprovadamente diminui o risco em mulheres com anormalidade no BRCA1 e BRCA2. A retirada dos ovários diminui o risco de câncer de mama, pois são a principal fonte de estrogênio em mulheres na pré-menopausa. Em mulheres na pós-menopausa a ooforectomia não diminui o risco de câncer de mama, pois nelas os músculos e a gordura são os principais produtores. Pesquisas mostram que mulheres com BRCA1 ou BRCA2 anormais, que retiraram os ovários profilaticamente tiveram melhor sobrevida nos casos em que foram diagnosticadas com câncer de mama (BREASTCANCER.ORG).

Albrektsen et al (1994) em um estudo prospectivo com mais de um milhão de mulheres norueguesas, mostrou que a gestação aumenta o risco de câncer de mama em curto prazo, mas tem um efeito protetor em longo prazo. Estudos recentes demonstraram efeito protetor da paridade no desenvolvimento de tumores RE positivos às custas de uma proporção relativamente maior de pacientes diagnosticadas com tumores triplo-negativos especialmente entre as mulheres que nunca amamentaram. A amamentação foi considerada protetora contra tumores triplo-negativos. Isso também é verdade para portadoras de BRCA1, quando foi mostrado que a amamentação por um e dois anos está associada com uma redução de respectivamente 32 e 49% do risco de câncer de mama.

A amamentação foi protetora tanto para tumores em estágios iniciais quanto para tumores avançados nessa população de risco (KOTSOPOULOS et al., 2012; LI et al., 2013; PALMER et al., 2011; SHINDE et al., 2010).

Russo, Balogh e Russo (2008) tentaram encontrar a explicação biológica do efeito protetor da gravidez e da amamentação. Seus estudos evidenciaram que mulheres pós-parto com mamas saudáveis possuem padrões de expressão genética únicos, incluindo expressão diferenciada de genes relacionados à apoptose e outros relacionados à renovação celular e sinalização celular, o que sugere que a gravidez protege contra câncer de mama.

Asztalos et al (2010) mostrou que mulheres que já passaram pela gestação possuem uma menor expressão de REalfa, PgR e HER2 porém maiores expressões de REbeta e de genes inflamatórios. Um estudo mais recente conseguiu mostrar que a paridade regula a expressão do gene Wnt/notch, inibindo a proliferação de células progenitoras, sugerindo que esse é possivelmente o mecanismo que explica o efeito protetor da gravidez a longo prazo (MEIER-ABT et al., 2013).

Diversos estudos mostraram que pacientes diagnosticadas com câncer de mama durante a gravidez ou logo a seguir desta, possuem um pior prognóstico, principalmente aquelas diagnosticadas no pós-parto recente. O atraso no diagnóstico nessa população tem seu efeito, porém também é plausível que o ambiente hormonal, com aumento maciço de hormônios femininos durante a gravidez, module o microambiente mamário e conseqüentemente estimule o maior crescimento e agressividade do tumor (ANDERS et al., 2009).

Tumores que se desenvolveram em mamas em involução eram maiores, em maior número, e com maiores taxas de proliferação quando comparados aos de mamas de nulíparas. Foi mostrado que esse fenômeno está relacionado a maior deposição de colágeno e maior expressão da proteína COX-2 tanto no tumor quanto na mama em involução. A inibição da COX-2 levou a uma diminuição no tamanho dos tumores das mamas em involução (LYONS et al., 2011; OBRIEN et al., 2010).

Estudos recentes revelaram que tumores diagnosticados durante a gravidez estão associados à ativação de certos mecanismos de sinalização como a da serotonina e do receptor de proteína G. Há também alta expressão de genes relevantes para o crescimento do tumor, por exemplo, PD1/PDL1, SRC, fator de crescimento insulínico e Wnt/beta-catenina (AZIM; PARTRIDGE, 2014).

Estar grávida no momento do diagnóstico de câncer de mama é uma condição associada com piores desfechos. Em um estudo com 797 mulheres grávidas, comparadas com 4177

mulheres não grávidas ao diagnóstico de câncer de mama, as primeiras tiveram tumores maiores e mais avançados, com maior incidência de receptores-negativos e maior taxa de morte, porém não houve outros estudos que o confirmassem (RODRIGUEZ et al., 2008). A mastectomia pode ser realizada com segurança em todos os trimestres da gestação, apesar de a maioria dos cirurgiões optarem por aguardar até o final do primeiro trimestre para a cirurgia. A radioterapia não é feita de rotina até que se realize o parto, para evitar a radiação para o feto. A quimioterapia tem sido administrada com segurança durante a gestação, no segundo e terceiro trimestres (ANDERS et al., 2009).

4.2 BIOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS

Vários foram os genes encontrados na literatura que possuem relação com o câncer de mama especialmente na mulher jovem. Alguns deles são considerados de alta penetrância, causadores das síndromes familiares, enquanto outros são de moderada a baixa penetrância, e, portanto conferem um risco adicional para o câncer de mama.

4.2.1 Receptores hormonais

O receptor de estrogênio (RE) é regulador do crescimento, proliferação e diferenciação celular. É o mais importante marcador biológico de previsão de resposta terapêutica e sua avaliação pelo exame imuni-histoquímico é uma ferramenta obrigatória na avaliação terapêutica e prognóstica do câncer de mama. A positividade também do receptor de progesterona (RPg) indica melhor índice de resposta (HANSTEIN et al., 2004). Uma maior frequência de tumores de alto grau e insensíveis endocrinamente é observada em mulheres jovens (JOHNSON et al., 2015). Até a década de 90 era conhecido um único RE, quando então foi identificada uma nova proteína receptora, codificada por um gene distinto, com analogia estrutural, mas algumas funções antagônicas, dependendo da via de mediação da transcrição gênica. Dependendo das proporções entre a expressão de RE alfa e RE beta, há diferentes respostas à hormonioterapia (PAECH et al., 1997).

4.2.2 HER-2

O gene c-erbB2 é localizado no braço longo do cromossomo 17 e codifica a proteína p185. Há outros membros na família HER (Human Epidermal Receptor), como o EGFR (HER1) e HER3 e HER4. A amplificação do gene HER2 é detectada pela produção

aumentada da proteína no exame imuno-histoquímico e representa um fator preditivo para menor sobrevida global e livre de doença (LEONG; LEONG, 2006).

Quando comparadas com mulheres mais velhas, uma maior proporção de mulheres jovens são diagnosticadas com cânceres de mama basais e ricos em HER 2. E estas apresentam piores desfechos com índices de sobrevida em 10 anos de 16,7% contra 50% em mulheres mais velhas (JOHNSON et al., 2015).

4.2.3 BRCA

Os genes BRCA1 e BRCA2 são autossômicos dominantes localizados respectivamente nos cromossomos 17q21 e 13q12, são supressores de tumor, cuja função é reparar o dano celular e manter as células mamárias crescendo normalmente. Anormalidades do gene BRCA1 e do BRCA2 representam 10% de todos os cânceres de mama, ou seja, a maioria das pessoas que desenvolvem câncer de mama não herdaram o gene BRCA 1 e 2 anormal e nem possuem história familiar. A mutação desses genes corresponde a 30 a 50% dos casos hereditários de câncer de mama, e é conhecida como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários (BREASTCANCER.ORG; FERLA et al., 2007).

A chance de se ter um gene para câncer de mama alterado aumenta substancialmente se: há presença de um parente de primeiro grau, por parte de mãe ou de pai, que teve câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos de idade; história familiar tanto de câncer de mama quanto de ovário, especialmente se os dois ocorreram em um único indivíduo; outro câncer glandular na família, como o pancreático, de cólon e de tireóide; se mulheres na família tiveram câncer de mama bilateral; quando se é de origem judia Ashkenazi; quando se é afro-americano e diagnosticado com câncer de mama com 35 anos ou menos; se um homem na família teve câncer de mama independente da idade (BREASTCANCER.ORG).

Um estudo publicado na ASCO em 2014 encontrou uma alta frequência de mutações do BRCA em mulheres jovens e negras portadoras de câncer de mama, que pode estar relacionada à incidência mais alta nesse grupo populacional (PAL et al., 2014).

Mesmo o câncer hereditário de mama representando uma pequena parcela de todos os casos, os membros de famílias afetadas pelas mutações dos genes BRCA1 e 2 podem ter um risco alto de desenvolver o câncer de mama, chegando a até 80%. O que torna essas

mutações o fator de risco de maior magnitude atualmente conhecido para o câncer de mama (FACKENTHAL; OLOPADE, 2007).

Cânceres de mama associados com BRCA1 e BRCA 2 anormais tendem a se desenvolver em mulheres mais jovens, e a mais frequentemente acometerem as duas mamas, quando comparado com cânceres em mulheres sem esses genes anormais (BREASTCANCER.ORG). A presença da mutação dos genes BRCA1 e 2, em mulheres jovens é associada com maior agressividade e menores índices de sobrevida (ZAKHARTSEVA et al., 2009).

Pacientes com mutação do BRCA1 são mais comumente diagnosticadas com tumores do subtipo basalóide. Um estudo recente sugeriu que a origem celular desses tumores são os progenitores luminais e que são regulados por c-kit. A alta taxa de expressão de mutação no BRCA1, de progenitores luminais e c-kit em mulheres jovens pode explicar o porquê da tendência das mulheres jovens de desenvolverem tumores basalóides com mais frequência (AZIM; PARTRIDGE, 2014).

Um outro gene que chegou a ser chamado de BRCA3, localizado no cromossomo 8p11-21, parece estar envolvido no câncer de mama hereditário e esporádico. A perda da heterozigose foi observada em 46-74% dos cânceres de mama, em 86% dos tumores familiares, em 78% dos tumores de mulheres com mutações no BRCA2, em 83% dos cânceres de mama masculinos. Nos carcinomas ductais in situ de mama, foi observada a mutação em 0-37% dos casos, sugerindo que a perda da heterozigose do gene no cromossomo 8p está associada com comportamento mais invasivo do tumor (JONG et al., 2002).

4.2.4 TP53

O gene supressor tumoral TP53, mapeado no cromossoma 17p13.1, descrito pela primeira vez em 1979 (LANE; CRAWFORD, 1979), codifica o fator de transcrição p53, que desempenha varias funções antiproliferativas, sendo ativado em resposta ao estresse celular. Há evidências de que polimorfismo em genes reguladores da via do TP53, incluindo MDM2 e AKT1, são potenciais modificadores das funções do gene TP53. Mutações germinativas deste gene predispõem a um amplo espectro de cânceres em pacientes jovens, que compõem as síndromes de Li Fraumeni e Li Fraumeni-like. Pessoas com essa síndrome possuem maior chance que a média da população de

desenvolverem câncer de mama e outros tipos de cânceres como leucemia, tumores cerebrais e sarcoma (BREASTCANCER.ORG; PETITJEAN et al., 2007).

O cancer de mama é o tumor mais frequente na síndrome de Li Fraumeni, sendo na maioria dos casos invasivo, e a positividade do HER2 é comum, entre 63 e 83% dos casos (MASCIARI et al., 2012; RATH et al., 2013).

Estudos de grande series de casos, demonstraram que as mutações no p53 são um marcador independente de mau prognóstico em câncer de mama e outros cânceres (PETITJEAN et al., 2007).

4.2.5 PALB2

Este gene, localizado no cromossomo 16p12, é um parceiro e localizador do BRCA2. Ele codifica a produção de uma proteína que atua como supressor tumoral junto com o BRCA2 no reparo a danos do DNA, por ligação molecular do complexo BRCA1-PALB2-BRCA2 no núcleo celular. Mutações em um alelo resultam em câncer, enquanto dois genes PALB2 multados originam a anemia de Fanconi, que causa supressão medular e leva a níveis extremamente baixos de células vermelhas, glóbulos brancos e plaquetas (ANTONIOU et al., 2014; BREASTCANCER.ORG).

Um estudo publicado em 2014 no NEJM analisou o risco de câncer de mama em 362 membros de 154 famílias com mutações no gene PALB2. O risco estimado foi separado em faixas etárias e comparado ao risco da população geral, com os seguintes resultados: 8 a 9 vezes maior em pacientes abaixo dos 40 anos; 6 a 8 vezes maior na faixa dos 40 aos 60 anos e 5 vezes maior nas acima de 60 anos. Os dados sugerem que as mutações do PALB2 são uma importante causa de câncer de mama hereditário, e que o risco relacionado a essas mutações é maior nas pacientes mais jovens e se sobrepõe às mutações concomitantes do BRCA2 (ANTONIOU et al., 2014).

4.2.6 PTEN

PTEN, também chamado de MMAC1 ou TEP1, localizado no cromossomo 10q22-23, é um gene supressor tumoral que inibe o crescimento celular atuando na fase G1 do ciclo celular pela ativação do KIP1 (inibidor de quinase cíclica dependente). São mutações raras, mas associadas a uma síndrome de alta penetrância, autossômica dominante, chamada Doença de Cowden, que leva a um alto risco de desenvolvimento de câncer de

mama em jovens tanto quanto de hematomas e tumores benignos de mama, pele, tireóide, endométrio e cérebro (ROSMAN; KAKLAMANI; PASCHE, 2007; TSOU et al., 1997).

Clinicamente, mulheres com Doença de Cowden, apresentam-se com historia de múltiplas biópsias por doenças benignas antes de desenvolverem o câncer de mama. A maioria dessas mulheres não possui história familiar de câncer de mama. A mais bem descrita suscetibilidade órgão-específica da Doença de Cowden é da mama, mais comumente o carcinoma ductal. Rachel Cowden, paciente que deu o nome à síndrome, morreu de câncer de mama aos 31 anos. Diferentemente das mutações do BRCA, a associação com câncer de ovário é rara. Enquanto a associação com câncer de mama em idades precoces e com bilateralidade é semelhante em ambas as síndromes (TSOU et al., 1997).

4.2.7 RANKL

O ativador do receptor do fator nuclear kB, RANKL, é o principal gene envolvido na reabsorção óssea, através da osteoclastogênese que ocorre na destruição óssea, na osteoporose e nas metástases ósseas. Além disso, tem sido demonstrado seu papel essencial no desenvolvimento da glândula mamária e no aumento da população das células-tronco (“stem cells”) da mama, principalmente durante a gravidez (AZIM et al., 2015).

Estudos recentes em humanos sugerem que a expressão do RANKL varia conforme os níveis de progesterona, tanto no tecido mamário normal quanto no tumoral (AZIM et al., 2015).

Análises prévias sugerem uma associação entre câncer de mama em jovens com altos níveis de expressão do mRNA do RANKL, enquanto dados pré-clínicos têm sugerido um potencial papel do RANKL mediando o início e a progressão do câncer de mama durante e próximo à gravidez. A alta expressão do RANKL também é associada com a ativação de importantes vias relacionadas ao câncer. Os achados indicam o RANKL como uma importante futura terapia-alvo, particularmente em mulheres jovens e nos tumores associados à gravidez (AZIM et al., 2015).

4.2.8 LKB1

O gene LKB1/STK11 está localizado no cromossomo 19p13.3 e codifica uma proteína que age como um supressor de tumor. Sua mutação causa a Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS). Ainda há muita controversia a respeito da exata prevalência da síndrome. As estimativas variam de 1:8900 a 1:280,000 (The Johns Hopkins guide for patients and families: Peutz-Jeghers syndrome, copyright 2001; [http://www.hopkins-i.org/multimedia/database/hcclIntro 111 PJS-Book.pdf](http://www.hopkins-i.org/multimedia/database/hcclIntro%20111%20PJS-Book.pdf)). A mutação LKB1/STK11 nem sempre é encontrada em todos os pacientes, o que sugere uma heterogeneidade da doença (OLDENBURG et al., 2007).

PJS é uma doença autossômica dominante caracterizada pela ocorrência de um tipo específico de pólipos hamartomatosos (com um núcleo muscular) do trato gastrointestinal e por pigmentação melanocítica dos lábios, região perioral, mucosa bucal, dedos das mãos e dos pés. É reconhecido um risco elevado de malignidades gastrointestinais, câncer de mama, de pâncreas, de ovário, de útero, de colo, de pulmão e de testículo. As manifestações clínicas da síndrome variam dentro da mesma família e entre as diferentes famílias, especialmente no que diz respeito ao risco de neoplasia. De uma forma geral, a probabilidade de se desenvolver câncer até a idade de 65 anos é estimada em 50%. O risco de câncer de mama até 65 anos varia de 29% a 54% (JONG et al., 2002; OLDENBURG et al., 2007).

Sugere-se que o LKB1/STK11 pode desempenhar um papel como supressor tumoral em cânceres de mama esporádicos (OLDENBURG et al., 2007). Fenton et al. (2006) encontrou que 9 em cada 10 carcinomas ductais invasivos que apresentam perda ou diminuição da expressão do LKB1 eram de alto grau. Em contraste, nos carcinomas lobulares invasivos, lobulares in situ, e a maioria dos ductais in situ, o marcador do LKB1 estava presente.

Resultados recentes indicam que a diminuição da expressão desse gene está associada a uma menor sobrevida e a menor sobrevida livre de doença, sendo assim o LKB1 é um potencial marcador prognóstico imunohistoquímico para câncer de mama (FENTON et al., 2006; OLDENBURG et al., 2007).

4.2.9 MSH2 e MLH1

Mutações germinativas nos genes reparadores do DNA MSH2 e MLH1 são causadoras da rara genodermatose autossômica dominante chamada Síndrome de Muir-Torre, caracterizada por tumores sebáceos e uma ou mais malignidade viscerais, com

aproximadamente 200 casos publicados. Uma história familiar pode ser relatada em 50% dos pacientes afetados, é mais comum nos homens, em uma relação de 3:2 em relação às mulheres, e a idade do diagnóstico é por volta dos 50 anos. As neoplasias de glândulas sebáceas incluem adenomas sebáceos, epitelomas sebáceos (sebaceomas), carcinomas sebáceos, ceratoacantomas com diferenciação sebácea, carcinoma basocelular com diferenciação sebácea (BHAIJEE; BROWN, 2014; KAMISASANUKI et al., 2013).

As malignidades viscerais mais comuns são adenocarcinoma colorretal seguido por carcinoma genitourinário, e as menos comuns incluem o câncer de mama, de endométrio, cânceres hematológicos e adenocarcinoma gástrico. É considerado um subtipo fenotípico da síndrome de polipose colorretal hereditária (síndrome de Lynch), causada por defeitos nos genes reparadores de DNA (BHAIJEE; BROWN, 2014; KAMISASANUKI et al., 2013).

A detecção precoce da síndrome de Muir-Torre, o correto diagnóstico e a identificação dos familiares com alto risco para rastreamento adequado reduzem a morbidade e mortalidade (BHAIJEE; BROWN, 2014).

Kamisasanuki et al. (2013) publicou o caso de uma paciente de 71 anos, que havia sido tratada de câncer de mama há 18 anos e apresentava um tumor na pálpebra esquerda com histórico de um pequeno tumor semelhante removido da pálpebra direita há três anos, na qual ambos os tumores de pele apresentaram estudo imunohistoquímico positivo para mutação do MLH1.

4.2.10 Genes de Baixa Penetrância

O gene ATM, localizado no cromossomo 11q22–23, codifica uma proteína que participa do processo de detecção e sinalização de quebras no DNA. Em núcleos celulares não irradiados, a ATM permanece inativa, mas é dissociada por autofosforilação intermolecular quando irradiada. Isso inicia a atividade celular da ATM-cinase que possui diversos substratos como produtos celulares de TP53, BRCA1 e CHEK2 (BREASTCANCER.ORG; OLDENBURG et al., 2007). Portadores heterozigotos para mutações na ATM são sensíveis a uma apoptose tardia, após exposição a irradiação pelos raios X, devido a um acúmulo de anormalidades no ciclo celular (JONG et al., 2002).

Portadores homocigotos ou heterocigotos combinados de mutações no ATM sofrem uma doença rara, autossômica recessiva chamada Ataxia-Telangiectasia (AT) caracterizada por degeneração cerebelar (ataxia), vasodilatações oculares e da pele (telangiectasia), imunodeficiência, instabilidade cromossômica, sensibilidade aumentada à radiação ionizante e aumento significativo de susceptibilidade a câncer, em particular a leucemia e linfomas (BREASTCANCER.ORG; OLDENBURG et al., 2007).

A incidência estimada de AT é de 1:40.000 a 1:100.000 e de portadores é de 1:100 a 1:200. Estudos com parentes de pacientes com AT têm sugerido que mulheres portadoras (heterocigotas) possuem um risco aumentado de câncer de mama, variando de 1,3 a 13. Estudos mais recentes apontam estimativas na ordem de 2,3 com um intervalo de confiança de 95% (OLDENBURG et al., 2007).

Ainda há muita controvérsia a respeito do papel exato do ATM no câncer de mama, uma vez que estudos com cânceres esporádicos falharam em demonstrar uma prevalência elevada dessas mutações. Mutações na linhagem ATM são raras no câncer de mama de famílias sem evidências de AT. No câncer de mama esporádico, mutações da ATM também são raras mesmo em pacientes jovens e em pacientes com câncer de mama bilateral. Há a hipótese de que existem duas classes distintas de mutações do ATM, missense e truncamento, que poderia explicar os dados contraditórios. Conclui-se que o papel do ATM na susceptibilidade ao câncer de mama é plausível, porém a exata associação permanece indefinida (BREASTCANCER.ORG; JONG et al., 2002; OLDENBURG et al., 2007).

O gene CDH1, também chamado de E-caderina, está localizado no cromossomo 16q22.1, e codifica uma proteína pertencente a família de moléculas de adesão celular que participa do processo de manutenção da diferenciação celular e da arquitetura normal do epitélio. Estudos do gene E-caderina revelaram uma substituição do nucleotídeo guanina por timina do exon 7, levando à produção de um gene truncado. Essas mutações estão associadas com a síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC-síndrome). É uma síndrome autossômica dominante com penetrância incompleta. Nas famílias com essa síndrome, as mulheres com mutação no CDH1 possuem um risco cumulativo de câncer gástrico difuso de 83% ao longo da vida e risco de desenvolver câncer de mama durante a vida estimado em 20 a 40 %. Mutações somáticas desse gene são frequentemente encontrados no câncer de mama lobular infiltrante e no câncer de mama lobular in situ em contraste com outros subtipos histológicos de câncer de mama (BREASTCANCER.ORG; OLDENBURG et al., 2007).

Por isso tem sido sugerido que a pesquisa de mutação do gene CDH1 seja oferecida a casos isolados de câncer gástrico difuso em indivíduos com menos de 35 anos e para famílias com múltiplos casos de câncer de mama lobular, com qualquer história de neoplasia gastrointestinal. No entanto, em famílias apenas com câncer de mama houve falha em detectar mutações do gene CDH1 (OLDENBURG et al., 2007).

O gene CHEK2, localizado no cromossomo 22q12.1, codifica uma proteína quinase que atua na fase G2 do ciclo celular como supressor de tumor no núcleo, onde bloqueia a proliferação celular e possui um papel importante no reparo do DNA em resposta às quebras de dupla fita. É ativada através da fosforilação pela ATM em resposta à radiação ionizante. A ativação da CHEK2 também atua na fosforilação de outras proteínas chaves do ciclo celular, como BRCA1 e p53. O papel do CHEK2 na susceptibilidade ao câncer de mama foi primeiramente sugerida com a identificação de mutações por truncamento, 1100delC, em indivíduos que apresentavam a Síndrome de Li-Fraumeni, mas não possuíam a mutação do gene TP53 (OLDENBURG et al., 2007; WEISCHER et al., 2008).

Estudos sugerem que a mutação do CHEK2 não é de alta penetrância, mas é uma variante relativamente comum de risco moderado para câncer de mama, e os pacientes portadores dessa mutação desenvolvem o câncer de mama mais precocemente e têm um risco oito vezes maior de desenvolver contralateralidade, em relação aos não portadores (OLDENBURG et al., 2007).

O complexo MRN, formado pelos genes MRE11A, RAD50 e NBN, atua na reparação aos danos no DNA. Uma anormalidade no MRE11A está ligada à desordem ataxia-telangiectasia, que além de afetar o desenvolvimento cerebral, diminui a imunidade, aumentando o risco de cânceres. O gene NBN causa a síndrome de Nijmegen, uma doença que resulta em crescimento lentificado na infância. Pacientes com essa síndrome têm altura menor que a média e maior risco de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama, e vários outros problemas de saúde. De todos os genes envolvidos no complexo MRN, acredita-se que a alteração no NBN é a mais associada com câncer de mama. O gene RAD50 é um importante reparador da quebra da dupla fita do DNA que junto com o NBN e MRE11A atua no ciclo celular através da ATM quinase no reconhecimento do dano ao DNA. Estudos sugerem que a mutação no RAD50 leva a uma susceptibilidade de baixa penetrância que possivelmente multiplica o risco de câncer de mama em cooperação com outros genes e fatores ambientais o que sugere um modelo poligênico para a susceptibilidade ao câncer de mama. Distúrbios no complexo MRN têm profundos efeitos na integridade genômica e os três componentes estão implicados em doenças

genéticas recessivas de instabilidade do DNA (BREASTCANCER.ORG; HEIKKINEN et al., 2006).

O gene RINT1 é um dos reguladores da divisão celular. A proteína por ele codificada se liga especificamente a proteína RAD50 do final da fase S a transição G2/M do ciclo celular. Além do câncer de mama, um RINT1 anormal está associado com cânceres da síndrome de Lynch como câncer de cólon, reto, intestino delgado, fígado, vias biliares, trato urinário superior, cérebro, ovários, útero e pele (BREASTCANCER.ORG; XIAO et al., 2001).

O gene RECQL localizado no cromossomo 12p12 codifica a RecQ helicase, que atua como enzima reparadora de danos ao DNA, sendo importante supressora da transformação neoplásica celular. Estudos com mulheres polonesas e canadenses com um gene RECQL anormal sugerem que estas possuem um risco muito maior que a média de desenvolverem câncer de mama quando comparadas com mulheres da mesma etnia sem a mutação (CYBULSKI et al., 2015). Outro estudo da Universidade de Pequim com famílias chinesas sugere que o RECQL é um importante gene de susceptibilidade ao câncer de mama e que sua mutação contribui para o desenvolvimento de câncer de mama familiar (SUN et al., 2015). Outros estudos têm demonstrado que essa anormalidade aumenta o risco para outros cânceres, como de laringe, cérebro e pâncreas (CYBULSKI et al., 2015; SUN et al., 2015).

O gene TGF β 1 está localizado no cromossomo 19q13.1 e contém sete exons e introns muito longos. TGF β é um peptídeo multifuncional que controla a proliferação, a diferenciação e outras funções de vários tipos de células. Além disso, atua sinergicamente com o TGFA na indução da transformação celular. Também atua como fator autócrino negativo do crescimento. A desregulação na ativação e sinalização do TGF β pode resultar em apoptose. O TGF β é sintetizado por várias células e muitas delas possuem receptores específicos para esse peptídeo. Na maioria das células normais, o TGF atua como um potente inibidor da proliferação e migração e promoção da apoptose, propriedades associadas com a supressão tumoral. No entanto, nas células onde essas funções supressoras estão alteradas, o TGF β pode induzir mudanças celulares associadas com a progressão para malignidade, invasão e angiogênese. Várias mutações somáticas que alteram sua sinalização foram encontradas em cânceres de mama. Acredita-se que polimorfismos alterando a via de sinalização do TGF β possam participar do desenvolvimento do câncer de mama (OLDENBURG et al., 2007).

O gene CASP8 é localizado no cromossomo 2q33–34. As caspases são importantes mediadores do processo de apoptose. Uma vez iniciada a cascata que levará à morte da célula, duas caspases são importantes, a caspase 10 e a 8. Tem sido demonstrado que mutações “missense” (R248W) na caspase 8, quando em homozigose, causam uma doença autossômica recessiva denominada síndrome linfoproliferativa autoimune tipo IIB. Essa síndrome é caracterizada por linfadenopatia, esplenomegalia com imunodeficiência, a qual se apresenta na forma de infecções recorrentes sinopulmonares e por vírus herpes simples, com pobre resposta à imunização devido a defeitos na ativação de linfócitos T, Linfócitos B e “Natural Killers” (NK). Devido ao envolvimento na iniciação da apoptose, acredita-se que a CASP8 e a CASP10 ajam como fator de risco de baixa penetrância para câncer de mama familiar (OLDENBURG et al., 2007).

4.2.11 Polimorfismos Genéticos

História familiar é reconhecidamente fator de risco para câncer de mama. As mutações em genes de alta penetrância como BRCA 1 e 2 respondem por menos de 20% do risco por história familiar. Os 80% restantes são atribuídos ao modelo poligênico, pela combinação de um amplo número de alelos de baixa penetrância (LOW; WEDRÉN; LIU, 2006).

As variações genéticas que contribuem para o câncer de mama são em sua maioria desconhecidas, mas podem ser responsáveis por um frequente aumento do risco de câncer esporádico na população. Quando é levada em consideração a interação entre os polimorfismos genéticos e os fatores de risco ambientais no aumento do risco do câncer de mama, essas variações podem ser até mais importantes, do ponto de vista da saúde pública, do que as mutações dos genes das síndromes do câncer de mama hereditário (BALMAIN; GRAY; PONDER, 2003).

Os polimorfismos genéticos estudados em associação com o câncer de mama são: genes associados ao metabolismo de esteróides (CYP17, CYP19, COMT, SHBG), genes sinalizadores de estrogênio (ESR1, ESR2), genes do metabolismo carcinogênico (CYP1A1, NAT1, NAT2, GSTM1) e genes do reparo do DNA (XRCC1-3, ATM) (LOW; WEDRÉN; LIU, 2006).

Um estudo caso-controle de base hospitalar com mulheres com menos de 36 anos, no Rio de Janeiro, entre 2002 e 2004, sugere que o polimorfismo do gene NQO1 possa ser um fator de risco para o câncer de mama em mulheres jovens (SANTOS, 2013).

O rápido desenvolvimento de tecnologias de genotipagem nos últimos anos levou a uma disponibilidade de inúmeras plataformas de genotipagem, como Illumina BreadArray e Affymetrix GeneChip transformando o cenário dos estudos genéticos epidemiológicos (LOW; WEDRÉN; LIU, 2006).

5 DISCUSSÃO

Os resultados dessa revisão revelaram um padrão de maior agressividade do câncer de mama nas mulheres jovens. Tumores maiores foram encontrados na maioria dos estudos, assim como maiores índices de grau histológico elevado, frequentemente grau três, invasão angiolinfática e infiltrado linfocitário peritumoral, características sabidamente de fenótipo mais agressivo. Quanto ao perfil imunohistoquímico do câncer de mama precoce foi encontrada maior frequência da negatividade dos receptores hormonais e positividade do gene HER2. A maior frequência de tumores endocrinamente insensíveis piora o prognóstico nas mulheres jovens, pois o receptor estrogênico é o mais importante marcador biológico de previsão terapêutica como regulador do crescimento, proliferação e diferenciação celular (HANSTEIN et al., 2004; JOHNSON et al., 2015). A amplificação do gene HER2, foi detectada em maior proporção no exame imunohistoquímico de mulheres jovens, com piores índices de sobrevida (JOHNSON et al., 2015).

Vários trabalhos também mostraram menores taxas de tempo livre de doença e sobrevida em dez anos, com pior desfecho, em geral, nas mulheres jovens em relação às mais velhas. Maior frequência de margens comprometidas e maior risco de recidiva também foram verificados nas mulheres mais jovens. Confirma-se assim a idade como um importante fator isolado de risco para recorrência e morte no câncer de mama (ANDERS et al., 2008; AZIM et al., 2012; AZIM; PARTRIDGE, 2014; BENZ, 2008; COLLEONI et al., 2002; COLLINS et al., 2012; FERREIRA; PETEL; FERNANDES, 2011; GNERLICH et al., 2009; JOHNSON et al., 2015).

Na avaliação terapêutica, as pacientes abaixo de 40 anos são consideradas alto risco devido ao fator idade isolado, tendo indicação de tratamento quimioterápico adjuvante, ao qual é associada a hormonioterapia dependendo da positividade hormonal (ANDERS et al., 2009; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' GROUP, 1988; KROMAN et al., 2000; XIONG et al., 2001).

Quanto à gravidez e o câncer de mama, enquanto a paridade e a amamentação são fatores protetores para o câncer de mama em longo prazo (ALBREKTSEN; HEUCH; KVAALE, 1995; KOTSOPOULOS et al., 2012; LI et al., 2013; MEIER-ABT et al., 2013; PALMER et al., 2011; SHINDE et al., 2010), diversos estudos evidenciaram um pior prognóstico nas pacientes que tiveram diagnóstico do câncer durante a gravidez ou logo após esta. Os desfechos foram piores, com tumores maiores, estágios mais avançados e

maior incidência de receptores hormonais negativos (ANDERS et al., 2009; AZIM et al., 2014; LYONS et al., 2011; OBRIEN et al., 2010; RODRIGUEZ et al., 2008).

As mutações dos genes supressores de tumor BRCA 1 e 2, são responsáveis por 30 a 50% dos cânceres hereditários de mama e são o fator de risco isolado de maior magnitude para o câncer de mama, uma vez que o risco de um portador dessas mutações desenvolver o câncer de mama chega a 80%. É encontrado com maior frequência em mulheres jovens e associado com maior agressividade, bilateralidade e menores índices de sobrevivência (BREASTCANCER.ORG; FACKENTHAL; OLOPADE, 2007; FERLA et al., 2007; PAL et al., 2014; ZAKHARTSEVA et al., 2009).

Outros genes de alta penetrância, que determinam síndromes familiares com alta incidência de câncer de mama comuns em mulheres jovens são amplamente estudados. A mutação do gene supressor tumoral TP53 causa um amplo espectro de cânceres em pacientes jovens, dentre os quais o mais frequente é o câncer de mama, caracterizando a síndrome de Li Fraumeni. Além disso, a mutação no TP53 é um marcador independente de mau prognóstico no câncer (BREASTCANCER.ORG; MASCIARI et al., 2012; PETITJEAN et al., 2007; RATH et al., 2013). Mutações no gene PALB2 supressor tumoral, localizador do BRCA2, reparador do DNA, são uma importante causa do câncer de mama hereditário e se sobrepõem a mutações concomitantes do BRCA2. A mutação em dois alelos do PALB2 origina a anemia de Fanconi (ANTONIOU et al., 2014; BREASTCANCER.ORG). O gene PTEN é um inibidor do crescimento celular cuja mutação é rara e leva a uma síndrome de alta penetrância denominada Doença de Cowden, associada a um alto risco de câncer de mama em jovens com risco de bilateralidade semelhante ao BRCA (ROSMAN; KAKLAMANI; PASCHE, 2007; TSOU et al., 1997). A síndrome de Peutz-Jeghers causada pela mutação do gene LKB1 é uma doença autossômica dominante caracterizada por pólipos hamartomatosos, com risco elevado de câncer de mama gastrointestinal, ovário, útero, pulmão, colo e testículo, sendo o risco de câncer de mama de aproximadamente 50%, com menores taxas de sobrevivência (FENTON et al., 2006; JONG et al., 2002; OLDENBURG et al., 2007). Os genes reparadores do DNA MSH2 e MLH1 quando sofrem mutações germinativas causam a rara síndrome autossômica dominante chamada de Muir-Torre com ocorrência de tumores sebáceos em uma ou mais malignidades viscerais incluindo o câncer de mama e mais comumente o adenocarcinoma colorretal, sendo considerada um subtipo da Síndrome de Lynch, polipose colorretal hereditária. Sua importância decorre da possibilidade de detecção precoce da síndrome e possibilidade do rastreamento nas famílias de alto risco (BHAJEE; BROWN, 2014; KAMISASANUKI et al., 2013).

A superexpressão do gene RANKL, também de alta penetrância, foi associada ao câncer de mama em mulheres jovens e nos tumores durante a gravidez. Foi demonstrado seu papel essencial no desenvolvimento da glândula mamária, no aumento da população das células tronco mamárias durante a gravidez e no desenvolvimento das metástases ósseas (AZIM et al., 2015).

Além desses, foram encontrados genes de baixa penetrância associados ao câncer de mama em mulheres jovens, os quais participam do processo de proliferação celular, no reparo aos danos do DNA e suas mutações aumentam o risco de câncer de mama, inclusive em interação com outros genes e com fatores ambientais.

O gene ATM quando mutado pode levar a uma doença rara chamada Ataxia-Telangiectasia com aumento significativo de susceptibilidade a neoplasias malignas, mais comumente leucemias e linfomas, com risco aumentado de câncer de mama (BREASTCANCER.ORG; OLDENBURG et al., 2007).

Mutações no gene CDH1 ou E-Caderina estão associadas com a Síndrome do Câncer Gastrico Difuso Hereditário e risco de desenvolver câncer de mama entre 20 a 40% (BREASTCANCER.ORG; OLDENBURG et al., 2007). As mutações no gene supressor de tumor CHEK2 estão relacionadas ao risco de desenvolver o câncer de mama mais precocemente e aumenta em oito vezes o risco de bilateralidade. Além disso, essas mutações foram identificadas em indivíduos que apresentavam a Síndrome de Li-Fraumeni sem a mutação do TP53 (OLDENBURG et al., 2007; WEISCHER et al., 2008). Anormalidades do complexo MRN, genes MRE11A, RAD50 e NBN, implicadas em doenças genéticas de instabilidade do DNA, estão associadas ao câncer de mama multiplicando o risco em cooperação com outros fatores genéticos e ambientais (HEIKKINEN et al., 2006). O gene RINT1 anormal está associado com os cânceres da Síndrome de Lynch e com o câncer de mama (BREASTCANCER.ORG; XIAO et al., 2001). O gene RECQL atua como enzima reparadora do DNA e estudos sugerem que sua anormalidade aumenta o risco para vários cânceres incluindo o de mama (CYBULSKI et al., 2015; SUN et al., 2015). O gene TGFB controla a diferenciação celular e suas mutações foram encontradas em cânceres de mama. Acredita-se também que os genes CASP8 e CASP10 sejam fatores de risco de baixa penetrância para câncer de mama familiar (OLDENBURG et al., 2007).

Os polimorfismos genéticos são variações em sua maioria desconhecidas que aumentam o risco de câncer de mama. Os mais estudados são genes associados a metabolismos de esteróides (CYP17, CYP19, COMT, SHBG), genes sinalizadores de estrogênio (ESR1,

ESR2), genes do metabolismo carcinogênico (CYP1A1, NAT1, NAT2, GSTM1) e genes reparadores do DNA (XRCC1-3, ATM) (LOW; WEDRÉN; LIU, 2006).

6 CONCLUSÃO

O presente estudo reconhece a biologia peculiar do câncer de mama nas mulheres jovens. Apesar de não ser um diagnóstico esperado nessa faixa etária, corresponde a até um terço dos casos. Dados epidemiológicos demonstram maior agressividade com estadiamentos mais avançados, pior prognóstico e elevadas taxas de mortalidade.

Existem genes amplamente conhecidos, como o BRCA1 e 2, porém há vários outros cuja relação com o câncer de mama em mulheres jovens é evidente, mas ainda carecem de pesquisas para sua aplicação na medicina preventiva e em terapias-alvo. É provável ainda que existam outros genes que alterem a susceptibilidade ao câncer de mama, que ainda não tenham sido identificados. Quanto maior o conhecimento dos riscos genéticos, maior será a compreensão da etiologia do câncer de mama nas mulheres jovens e melhores as estratégias direcionadas à sua prevenção, tratamento e diagnóstico em estágios menos avançados. O progresso na área genética é a maior esperança de evitar que as pessoas tenham sua juventude interrompida pelo câncer de mama precoce.

REFERÊNCIAS

ACS, AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.

ACS, AMERICAN CANCER SOCIETY. **More Young Women Being Diagnosed with Advanced Breast Cancer**. ACS, 2013.

ALBREKTSSEN, G.; HEUCH, I.; KVAALE, G.. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. **British Journal Of Cancer**, Bergen, Noruega, v. 72, n. 2, p.480-484, ago. 1995.

ANDERS, Carey K. et al. Breast Cancer Before Age 40 Years. **Seminars In Oncology**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.237-249, jun. 2009.

ANDERS, Carey K. et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. **Journal Of Clinical Oncology**, Eua, v. 26, n. 20, p.3324-3330, jul. 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

ANTONIOU, Antonis C. et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 6, p.497-506, ago. 2014.

ASZTALOS, S. et al. Gene Expression Patterns in the Human Breast after Pregnancy. **Cancer Prevention Research**, Chicago, Eua, v. 3, n. 3, p.301-311, mar. 2010. American Association for Cancer Research (AACR).

AZIM, Hatem A. et al. Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. **Endocrine Related Cancer**, Bruxelas, Belgica, v. 21, n. 4, p.545-554, ago. 2014.

AZIM, Hatem. A. et al. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. **Clinical Cancer Research**, Bruxelas, Belgica, v. 18, n. 5, p.1341-1351, mar. 2012. American Association for Cancer Research (AACR).

AZIM, Hatem A. et al. RANK-ligand (RANKL) expression in young breast cancer patients and during pregnancy. **Breast Cancer Research**, Bruxelas, Belgica, v. 17, n. 1, p.24-32, fev. 2015.

AZIM, Hatem A.; PARTRIDGE, Ann H.. Biology of breast cancer in young women. **Breast Cancer Research**, Boston, Eua, v. 16, n. 4, p.427-435, ago. 2014. Springer Nature.

BALMAIN, Allan; GRAY, Joe; PONDER, Bruce. The genetics and genomics of cancer. **Nature Genetics**, California, Eua, v. 33, n. 1, p.238-244, mar. 2003.

BARROS, Alfredo Carlos S. D.;BUZAID, Antonio Carlos. **Historia Natural do Câncer de Mama**. In: BARROS, Alfredo Carlos S. D.;BUZAID, Antonio Carlos. Câncer de mama: tratamento multidisciplinar. 2 ed. Sao Paulo: Dendrix Edição e Design, 2007. Cap 1. p. 33-60.

BENZ, Christopher C. Impact of aging on the biology of breast cancer. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, Eua, v. 66, n. 1, p.65-74, abr. 2008.

BERNSTEIN, Jonine L.; LÓPEZ-CARRILLO, Lizbeth; WANG, Lisa. The epidemiology of Her-2/ neu and P53 in breast cancer. **Salud Pública Méx**, [s.l.], v. 41, p.114-121, nov. 1999.

BERTUCCI, François et al. Identification and validation of an ERBB2 gene expression signature in breast cancers. **Oncogene**, França, v. 23, n. 14, p.2564-2575, abr. 2004.

BHAJEE, Feriyil; BROWN, Alexandra S.. Muir-Torre Syndrome. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, Eua, v. 138, n. 12, p.1685-1689, dez. 2014.

BREASTCANCER.ORG. **Genetics**. Disponível em:<http://www.breastcancer.org/risk/factors/genetics>. Acesso em: 3 Out. 2015.

COLLEONI, M. et al. Very young women (: features of disease at presentation. **Annals Of Oncology**, Milão, Italia, v. 13, n. 2, p.273-279, fev. 2002. Oxford University Press (OUP).

COLLINS, L. C. et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, Boston, Eua, v. 131, n. 3, p.1061-1066, fev. 2012.

COPSON, E. et al. Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for UK Women Aged 18-40 Years at Diagnosis: The POSH Study. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, Reino Unido, v. 105, n. 13, p.978-988, jul. 2013. Oxford University Press (OUP).

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

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' GROUP. Effects of Adjuvant Tamoxifen and of Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer: an overview of 61 randomized trials among 28,896 women. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 319, n. 26, p.1681-1692, dez. 1988.

FACKENTHAL, James D.; OLOPADE, Olufunmilayo I.. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. **Nature Reviews Cancer**, Illinois, Eua, v. 7, n. 12, p.937-948, dez. 2007.

FENTON, Hubert et al. LKB1 Protein Expression in Human Breast Cancer. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, Baltimore, Eua, v. 14, n. 2, p.146-153, jun. 2006.

FERLA, R et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. **Annals Of Oncology**, Palermo, v. 18, n. 6, p.93-98, jun. 2007. Oxford University Press (OUP).

FERREIRA, Leonardo Faria; PETEL, Luciana Alt; FERNANDES, Silvio Silva. A história natural do câncer de mama na paciente jovem: revisão de literatura. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 11, p.527-531, nov. 2011.

FONTENOY, A.m. et al. Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: A decline since 2003. **Cancer Epidemiology: The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention**, França, v. 34, n. 3, p.238-243, jun. 2010.

GNERLICH, Jennifer L. et al. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. **Journal Of The American College Of Surgeons**, EUA, v. 208, n. 3, p.341-347, mar. 2009.

GONÇALVES, Maria Elizete; BARBOSA, Alexandar de Brito. Mortalidade e morbidade por câncer de mama feminino na região Sudeste do Brasil (segundo UF's):: uma análise para 1998 e 2003. In: **Xv Encontro Nacional de Estudos Populacionais; Belo Horizonte: Associação Brasileira de Estudos Populacionais**, Minas Gerais, p.1-15, 2006.

HANSTEIN, B. et al. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. **European Journal Of Endocrinology**, Dusseldorf, Alemanha, v. 150, n. 3, p.243-255, mar. 2004.

HEIKKINEN, K. et al. RAD50 and NBS1 are breast cancer susceptibility genes associated with genomic instability. **Carcinogenesis**, Oulu, Finlândia, v. 27, n. 8, p.1593-1599, ago. 2006. Oxford University Press (OUP).

INCA. **Tipos de Câncer: mama**. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama. Acesso em: 14 Maio 2016

JACOME, Guillermo Patricio Ortega et al. Environmental Exposure and Breast Cancer Among Young Women in Rio De Janeiro, Brazil. **Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part A**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 13-14, p.858-865, maio 2010.

JOHNSON, Rebecca H.; CHIEN, Franklin L.; BLEYER, Archie. Incidence of Breast Cancer With Distant Involvement Among Women in the United States, 1976 to 2009. **Jama**, [s.l.], v. 309, n. 8, p.800-805, fev. 2013. American Medical Association (AMA).

JOHNSON, Rebecca H. et al. Gene expression in “young adult type” breast cancer: a retrospective analysis. **Oncotarget**, [s.l.], v. 6, n. 15, p.13688-13702, maio 2015.

JONG, M M de et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. **Journal Of Medical Genetics**, Groningen, Holanda, v. 39, n. 4, p.225-242, abr. 2002.

KAMISASANUKI, Taro et al. A Case of Muir-Torre Syndrome with Multiple Cancers of Bilateral Eyelids and Breast. **Korean Journal Of Ophthalmology**, Japão, v. 27, n. 3, p.204-207, jun. 2013. Korean Ophthalmological Society (KAMJE).

KOTSOPOULOS, Joanne et al. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Breast Cancer Research**, Toronto, Canada, v. 14, n. 2, p.1-7, mar. 2012. R42.

- KROMAN, Niels et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study Commentary. **Bmj**, Copenhagen, Dinamarca, v. 320, n. 7233, p.474-479, fev. 2000.
- LANE, D. P.; CRAWFORD, L. V.. T antigen is bound to a host protein in SY40-transformed cells. **Nature**, Londres, v. 278, n. 5701, p.261-263, mar. 1979.
- LEONG, Trishe Y.-m.; LEONG, Anthony S.-y.. Controversies in the Assessment of HER-2: more questions than answers.. **Advances In Anatomic Pathology**, Melbourne, Australia, v. 13, n. 5, p.263-269, set. 2006.
- LI, Christopher I. et al. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age. **Breast Cancer Res Treat**, Seattle, Eua, v. 137, n. 2, p.579-587, jan. 2013.
- LOW, Yen-ling; WEDRÉN, Sara; LIU, Jianjun. High-throughput genomic technology in research and clinical management of breast cancer. Evolving landscape of genetic epidemiological studies. **Breast Cancer Research**, Singapura, v. 8, n. 3, p.209-214, jun. 2006. Springer Nature.
- LYONS, Traci R et al. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. **Nature Medicine**, Eua, v. 17, n. 9, p.1109-1115, ago. 2011.
- MASCIARI, Serena et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. **Breast Cancer Res Treat**, Boston, Eua, v. 133, n. 3, p.1125-1130, jun. 2012.
- MEIER-ABT, Fabienne et al. Parity induces differentiation and reduces Wnt/Notch signaling ratio and proliferation potential of basal stem/progenitor cells isolated from mouse mammary epithelium. **Breast Cancer Research**, Basel, Suiça, v. 15, n. 2, p.1-17, abr. 2013. R36.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle do Cancer de Mama**: documento de consenso. Ministerio da Saude, Rio de Janeiro, 2004.
- MUNIRAH, M. A. et al. Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. **Romanian Journal Of Morphology & Embryology**, Malasia, v. 52, n. 2, p.669-677, jan. 2011.
- NIELSEN, T. O. et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. **Clinical Cancer Research**, Canada, v. 10, n. 16, p.5367-5374, ago. 2004.
- OLDENBURG, R.A. et al. Genetic susceptibility for breast cancer: How many more genes to be found?. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, Leiden, Holanda, v. 63, n. 2, p.125-149, ago. 2007.
- O'BRIEN, Jenean et al. Alternatively Activated Macrophages and Collagen Remodeling Characterize the Postpartum Involuting Mammary Gland across Species. **The American Journal Of Pathology**, Colorado, Eua, v. 176, n. 3, p.1241-1255, mar. 2010.

PAL, Tuya et al. Proportion of BRCA mutation frequency in young black women with breast cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, Toronto, Canada, v. 32, n. 15, p.1506-1506, maio 2014. ASCO Annual Meeting Abstracts.

PALMER, Julie R. et al. Parity and Lactation in Relation to Estrogen Receptor Negative Breast Cancer in African American Women. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Boston, Eua, v. 20, n. 9, p.1883-1891, set. 2011. American Association for Cancer Research (AACR)

PAECH, K. et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. **Science**, Sao Francisco, Eua, v. 277, n. 5331, p.1508-1510, set. 1997.

PETITJEAN, A. et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. **Oncogene**, Lyon, França, v. 26, n. 15, p.2157-2165, abr. 2007.

PINHEIRO, Aline Barros et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análisis de 12.689 Casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p.351-359, jun. 2013.

RATH, Michelle G. et al. Prevalence of germline TP53 mutations in HER2+ breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, Boston, Eua, v. 139, n. 1, p.193-198, abr. 2013.

RODRIGUEZ, Anne O. et al. Evidence of Poorer Survival in Pregnancy-Associated Breast Cancer. **Obstetrics & Gynecology**, California, Eua, v. 112, n. 1, p.71-78, jul. 2008.

ROSMAN, Diana S.; KAKLAMANI, Virginia; PASCHE, Boris. New Insights into Breast Cancer Genetics and Impact on Patient Management. **Current Treatment Options In Oncology**, Chicago, Eua, v. 8, n. 1, p.61-73, jun. 2007.

RUSSO, J.; BALOGH, G. A.; RUSSO, I. H.. Full-term Pregnancy Induces a Specific Genomic Signature in the Human Breast. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Filadelfia, Eua, v. 17, n. 1, p.51-66, jan. 2008. American Association for Cancer Research (AACR).

SANTOS, Sabrina da Silva. **Câncer de mama em mulheres jovens: incidência, mortalidade e associação com os polimorfismos dos genes NQO1, CYP17 e CYP19.** 2013. 132 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente, Scola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

SHINDE, Shivani S. et al. Higher parity and shorter breastfeeding duration: association with triple-negative phenotype of breast cancer.. **Cancer**, Texas, Eua, v. 116, n. 21, p.4933-4943, nov. 2010.

SOTIRIOU, C. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, Eua, v. 100, n. 18, p.10393-10398, set. 2003.

SUN, Jie et al. Mutations in RECQL Gene Are Associated with Predisposition to Breast Cancer. **Plos Genetics**, China, v. 11, n. 5, p.1-12, maio 2015. E1005228.

TSOU, Hui C. et al. The Role of MMAC1 Mutations in Early-Onset Breast Cancer: Causative in Association with Cowden Syndrome and Excluded in BRCA1-Negative Cases. **The American Journal Of Human Genetics**, Nova Iorque, EUA, v. 61, n. 5, p.1036-1043, nov. 1997.

XIAO, J. et al. RINT-1, a Novel Rad50-interacting Protein, Participates in Radiation-induced G2/M Checkpoint Control. **Journal Of Biological Chemistry**, Texas, EUA, v. 276, n. 9, p.6105-6111, mar. 2001. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB).

XIONG, Q. et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis:: the M.D. Anderson Cancer Center experience.. **Cancer**, Texas, EUA, v. 92, n. 10, p.2523-2528, nov. 2001. American Cancer Society.

WEISCHER, M. et al. CHEK2*1100delC Genotyping for Clinical Assessment of Breast Cancer Risk: Meta-Analyses of 26,000 Patient Cases and 27,000 Controls. **Journal Of Clinical Oncology**, Herlev, Dinamarca, v. 26, n. 4, p.542-548, fev. 2008. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL. **Worldwide data**. Disponível em: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. Acesso em: 27 Fev. 2016.

YONEDA, Toshiyuki; TANAKA, S.; HATA, K.. Role of RANKL/RANK in primary and secondary breast cancer. **World Journal Of Orthopedics**, Indianapolis, EUA, v. 4, n. 4, p.178-185, out. 2013. Baishideng Publishing Group Co., Limited

ZAKHARTSEVA, L.M et al. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA 1/2 mutations. **Experimental Oncology**, Ucrania, v. 31, n. 3, p.174-178, set. 2009.