

IMPLICAÇÕES ÉTICAS DAS VARIANTES DE SIGNIFICADO INCERTO DOS GENES *BRCA1/BRCA2* EM PACIENTES COM CARCINOMA MAMÁRIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ETHICAL IMPLICATIONS OF VARIANTS OF UNKNOWN SIGNIFICANCE OF THE *BRCA1/BRCA2* GENES IN BREAST CARCINOMA PATIENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v13.e5.a2025.id2303

Recebido em: 13.09.2024 | Aceito em: 14.01.2025

Jheniffer Estefany de Alcântara Rocha^a, Cleiton Fantin^b, Jorge Frank Braga Ferreira^{a*}

Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Manaus – AM, Brasil^a

Universidade do Estado do Amazonas – UEA, Manaus – AM, Brasil^b

*E-mail: jorge.ferreira@ufam.edu.br

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes e impactantes na saúde pública global, com tendências preocupantes de incidência e mortalidade entre as mulheres. A alta incidência de câncer de mama é atribuído a uma interação complexa de fatores, incluindo mudanças nos estilos de vida, influências genéticas e ambientais. A identificação de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, importantes para o reparo do DNA e a estabilidade genômica, desempenha um papel crucial na compreensão da predisposição ao câncer de mama. No entanto, a presença de Variantes de Significado Incerto (VUS) nestes genes adiciona uma camada de complexidade à interpretação clínica, pois as implicações dessas variantes na predisposição ao câncer ainda não são totalmente compreendidas. Este artigo apresenta uma revisão integrativa abordando as implicações éticas das variantes de significado incerto (VUS) em *BRCA1/BRCA2* em pacientes com câncer de mama. A metodologia adotada foi a revisão bibliográfica, por meio da qual foram selecionados estudos epidemiológicos e análises genéticas recentes, publicados em periódicos científicos indexados. Os resultados destacam a crescente preocupação com a identificação de VUS em *BRCA1/BRCA2* devido às dúvidas de sua associação com o risco hereditário de câncer de mama. As análises epidemiológicas revelaram implicações significativas dessas variantes na população brasileira, especialmente às diretrizes atuais de aconselhamento genético e manejo clínico dos pacientes. Além disso, foram discutidas as questões éticas relacionadas à interpretação e comunicação desses resultados, bem como a importância da educação do paciente e da colaboração multidisciplinar entre profissionais de saúde.

Palavras-chave: Aconselhamento genético; Câncer; Risco.

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most prevalent and impactful neoplasms in global public health, with concerning trends in incidence and mortality among women. The high incidence of breast cancer is attributed to a complex interaction of factors, including lifestyle, genetic and environmental influences. The identification of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, which are important for DNA repair and genomic stability, plays a crucial role in understanding the predisposition to breast cancer. However, the presence of Variants of Unknown Significance (VUS) in these genes adds a layer of complexity to clinical interpretation, as the implications of these variants in cancer predisposition are not yet fully understood. This article presents an integrative review addressing the ethical implications of VUS in the *BRCA1/BRCA2* genes in breast cancer patients. The methodology adopted was a literature review, selecting recent epidemiological studies and genetic analyses published in indexed scientific journals. The results highlight the growing concern regarding the identification of VUS in *BRCA1/BRCA2* due to its association with hereditary breast cancer risk. The epidemiological analyses revealed significant implications of these variants in the Brazilian population, especially for current guidelines for genetic counseling and clinical management of patients. In addition, the ethical issues related to the interpretation and communication of these results were discussed, as well as the importance of patient education and multidisciplinary collaboration among health professionals.

Keywords: Genetic counseling; Cancer; Risk.



INTRODUÇÃO

O câncer de mama ou carcinoma mamário é o tipo de neoplasia mais comumente diagnosticado em mulheres e ocupa a quinta posição nos casos de morte por câncer no mundo. Segundo dados da Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC-*International Agency for Research on Cancer*), a estimativa mundial para o ano de 2020 é de 2.261.419 novos casos de câncer de mama e de aproximadamente 685.000 vítimas fatais da doença (SUNG *et al.*, 2021).

No Brasil, mais de 17.000 mulheres foram vítimas fatais do câncer de mama em 2020, o que representa 16,5% entre todas as neoplasias que acometem a população feminina (INCA, 2020). A estimativa no país para cada ano do triênio 2023-2025 é de cerca de 74.000 novos diagnósticos (INCA, 2022). O aumento global da incidência do câncer de mama pode ser atribuído a diversos fatores, como mudanças nos padrões de estilo de vida, além de fatores genéticos e ambientais (BOCCOLINI *et al.*, 2017). Estatísticas alarmantes evidenciam a gravidade desse problema, destacando a necessidade urgente de medidas eficazes para prevenção, detecção precoce e tratamento (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Um dos aspectos fundamentais no estudo do câncer de mama, especialmente quando se considera a suspeita para a condição hereditária, é a identificação de mutações genéticas, especialmente nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Esses genes supressores de tumor desempenham um papel crucial no reparo de quebras na fita dupla do DNA por meio da via de recombinação homóloga (HRR), contribuindo para a preservação da integridade do genoma e estabilidade genômica ao longo do ciclo celular (APOSTOLOU; PAPASOTIRIOU, 2017; YOSHIDA, 2021).

A identificação de mutações germinativas nos genes *BRCA1/2* é realizada por meio de testes genéticos. Os resultados desses testes podem ser classificados como variantes patogênicas, variantes provavelmente patogênicas, variantes benignas, variantes provavelmente benignas e variantes de significado incerto, as VUS. Esta última classificação corresponde a alterações na sequência gênica cujas consequências funcionais ainda não estão totalmente esclarecidas, e portanto, não possuem associação com o processo de carcinogênese.

(MONTEIRO *et al.*, 2020; MIQUELANTI; ARAÚJO; AMÂNCIO, 2023).

Ao contrário das mutações patogênicas, as recomendações para o manejo das VUS não são claras e frequentemente se baseiam em fatores clínicos, além do histórico pessoal e familiar de câncer, especialmente de mama e ovário. Essa incerteza pode gerar confusão e ansiedade tanto para pacientes quanto para conselheiros médicos. Apesar desses avanços, a caracterização e a interpretação clínica dessas variantes genéticas continuam sendo desafiadoras. Essa complexidade destaca a necessidade contínua de pesquisas nessa área, visando aprimorar o entendimento do impacto funcional dessas variantes e sua aplicação na prática clínica (GUINDALINI *et al.*, 2022a; SLAVIN *et al.*, 2019).

Portanto, o principal objetivo desta revisão integrativa foi analisar as implicações éticas das VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes com câncer de mama, pois a compreensão do significado clínico dessas variantes é crucial para a tomada de decisão clínicas, definição de condutas, caracterização molecular, aconselhamento genético, escolha de tratamentos-alvo e manejo do risco de recorrência da doença.

METODOLOGIA

Este trabalho consistiu em realizar uma revisão bibliográfica integrativa acerca dos aspectos clínicos e éticos referentes a detecção de VUS em pacientes com suspeita para a predisposição hereditária do câncer de mama. A busca por artigos relevantes foi conduzida em três importantes bases de dados, incluindo *PubMed*, *Scielo* e *Web of Science*, utilizando termos constantes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da Biblioteca Virtual em Saúde: "câncer de mama", "mutação genética", "*BRCA1*", "*BRCA2*" e "Variantes de Significado Incerto" ou "VUS". A questão central que orientou o desenvolvimento do estudo foi: "Qual é a conduta clínica e ética tomada frente a detecção de VUS em pacientes que apresentam sugestividade para a predisposição hereditária ao câncer de mama?"

Os critérios de inclusão consideraram estudos que abordassem as implicações clínicas e éticas das VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes com câncer de mama. Foram incluídos artigos publicados em inglês, português e espanhol, entre janeiro de 2017 até o julho de

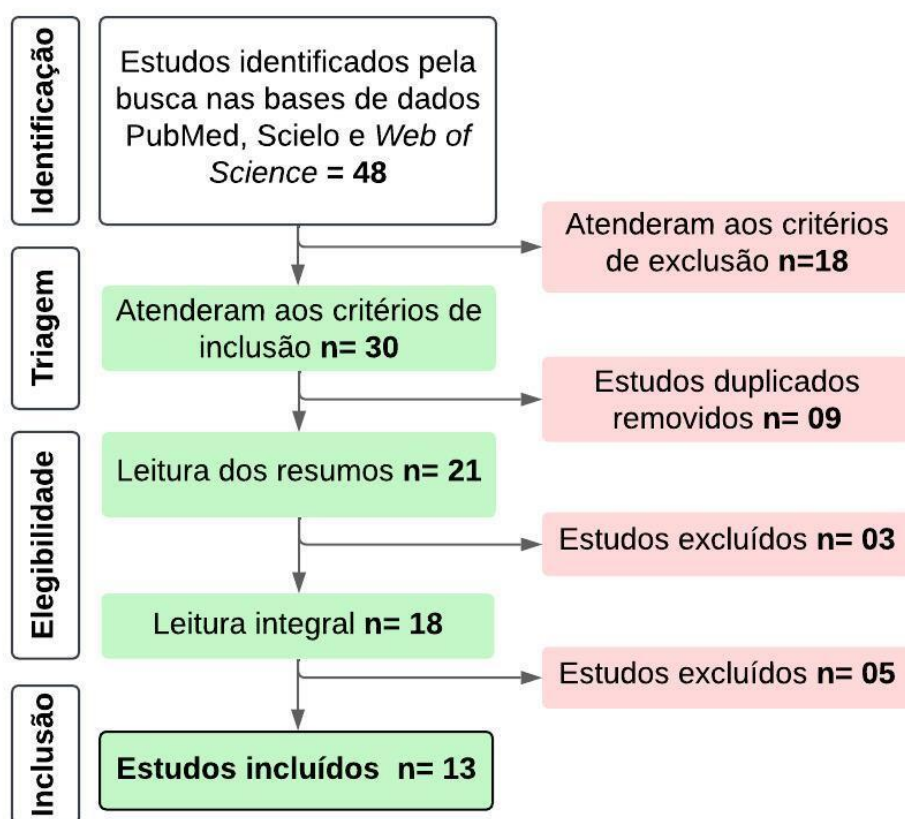


2024. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar estudos que não atendiam aos objetivos específicos do trabalho, incluindo artigos que tratassem das VUS, estudos que tratassem das VUS em outros genes que não *BRCA1* ou *BRCA2*, estudos que não tratassem do câncer de mama, estudos duplicados e relatos de casos individuais sem relevância clínica significativa. Os artigos selecionados foram submetidos a uma análise de seus títulos, seus resumos e por fim, de sua leitura integral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos dados obtidos foi realizada de maneira integrativa, destacando as principais descobertas e conclusões dos estudos selecionados. A análise crítica dos artigos selecionados permitiu uma avaliação abrangente das evidências disponíveis e uma discussão fundamentada sobre as implicações clínicas e éticas das VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes diagnosticados com carcinoma mamário no Brasil, totalizando 13 estudos incluídos no presente artigo, conforme demonstrado no fluxograma da Figura 1 e Quadro 1.

Figura 1. Fluxograma de Filtragem de Estudos.



Quadro 1. Estudos selecionados.

DOI dos artigos	Autor(es)
https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae149	(PAVLICK; FRAMPTON; ROSS, 2024)
https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.005	(PETROVA; CRUZ; SÁNCHEZ, 2022)
https://doi.org/10.1186/s12920-022-01270-4	(KWONG <i>et al.</i> , 2022)
https://doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1	(GUINDALINI <i>et al.</i> , 2022)
https://doi.org/10.1002/jgc4.1075	(MAKHNOON; SHIRTS; BOWEN, 2019)
https://doi.org/10.3389/fonc.2022.673094	(ABDEL-RAZEQ <i>et al.</i> , 2022)
https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00361	(HATANO <i>et al.</i> , 2020)
https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.03.015	(MEDENDORP <i>et al.</i> , 2020)
https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106368	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
https://doi.org/10.1200/jgo.19.00170	(ACHATZ <i>et al.</i> , 2020)
https://doi.org/10.1007/s12282-019-00951-w	(SO <i>et al.</i> , 2019)
https://doi.org/10.18632/oncotarget.26501	(SLAVIN <i>et al.</i> , 2019)
https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105565	(LEE <i>et al.</i> , 2018)

A classificação das variantes genéticas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* para relevância clínica é baseada nas diretrizes do *The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* e no *Association for Molecular Pathology (AMP)*, ambas associações americanas. Os resultados dos testes genéticos são geralmente classificados como positivos (indicando variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas) ou negativos (quando nenhuma mutação é detectada). As VUS são uma classificação de exclusão, para as quais ainda não há dados estatísticos ou estudos funcionais suficientes, seja para associar a alteração nucleotídica encontrada à iniciação ou promoção tumorais seja para descartar tal associação (MONTEIRO *et al.*, 2020; PAVLICK; FRAMPTON; ROSS, 2024).

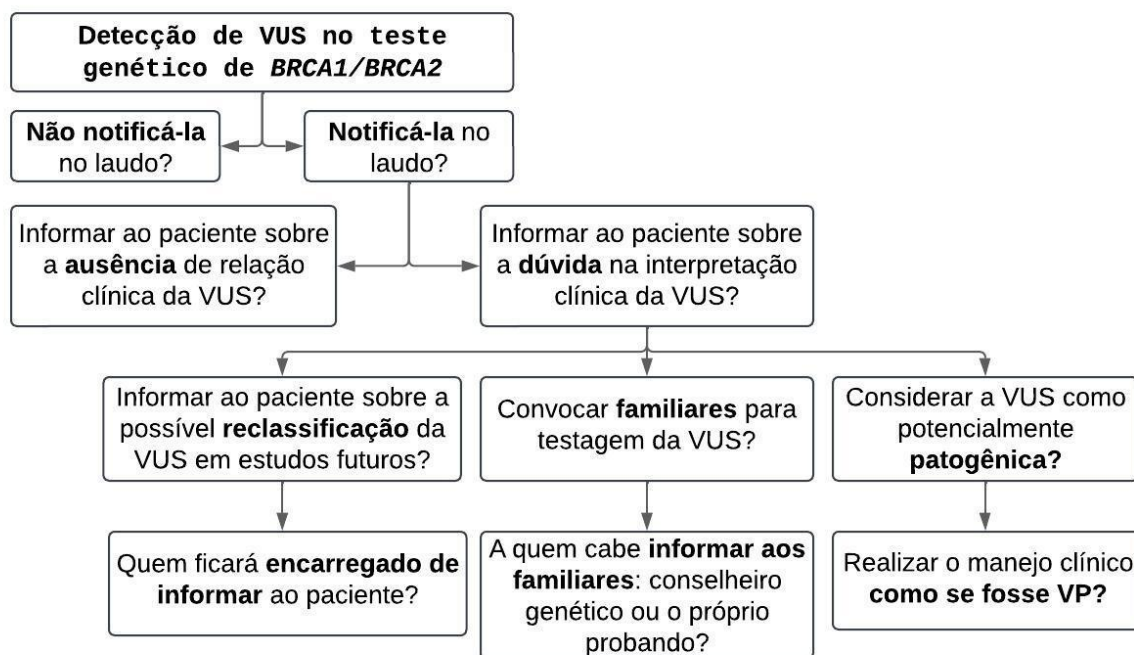
Segundo o banco de dados do ClinVar do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) (NCBI, 2025), o repositório de variantes humanas recomendado pela Associação Americana de Genética Médica, já foram catalogadas, até o momento, mais de 2.000 VUS no gene *BRCA1* e mais 4.000 em *BRCA2*. Esse tipo de variante

incerta é encontrado em cerca de 10 a 15% dos pacientes testados nesses dois genes (HATANO *et al.*, 2020; MAHDAVI *et al.*, 2019). A quantidade de VUS identificadas em estudos tende cada vez mais a aumentar, à medida que avança a tecnologia de equipamentos e métodos de análise de DNA, como o sequenciamento de nova geração, os quais permitem resultados cada vez mais robustos, capazes de analisar múltiplos genes ou genomas completos em poucas horas.

A presença de VUS no teste genético para os genes *BRCA1* e *BRCA2*, somada à ausência de variantes patogênicas em pacientes com câncer de mama com histórico familiar da doença ou de outras neoplasias associadas a estes genes (câncer de ovário ou próstata), gera desafios para conselheiros genéticos, médicos geneticistas e oncologistas, os quais frequentemente enfrentam dificuldades na interpretação das implicações dos resultados para o risco de câncer. (KWONG *et al.*, 2022). A figura abaixo resume algumas das importantes questões éticas e clínicas que podem surgir a partir da observação dessa classe de variantes.



Figura 2. Possíveis questionamentos gerados a partir da observação da detecção de VUS em pacientes com suspeita para a predisposição hereditária do câncer de mama.



VUS: *variant of unknown significance* (variantes de significado incerto); VP: variante patogênica.

Baseado em: (ECCLES *et al.*, 2015; PETROVA; CRUZ; SÁNCHEZ, 2022).

Devido ao desconhecimento da função gênica das VUS e consequentemente de indícios de sua importância clínica, não há consenso entre os laboratórios que realizam testes genéticos quanto a notificá-las ou não como parte dos resultados no laudo laboratorial. Muitos laboratórios optam pela omissão da detecção das VUS em seus laudos, uma vez que consideram este tipo de variante como não relevante para seguimento do câncer de mama. Outra razão para não divulgar a VUS no laudo genético reside na possível sobrecarga emocional causada ao paciente devido à informação sobre a presença de uma alteração genética para a qual ainda não há dados suficientes sobre sua relação com a doença (ABDEL-RAZEQ *et al.*, 2022).

Alguns poucos laboratórios, dentre aqueles que decidem pela comunicação das VUS, orientam o probando sobre a possibilidade de reclassificação dessa variante em estudos posteriores. Em estudo realizado com um grupo de

pacientes chinesas com carcinoma mamário, 83 VUS identificadas nos genes *BRCA1/BRCA2* foram submetidas a uma análise multifatorial, em que são verificados em conjunto a cossegregação com outras VUS, a história pessoal e familiar do portador e as características biológicas do tumor mamário. O resultado foi a reinterpretação de 38 dessas VUS, as quais passaram a ser consideradas como variante benigna ou como variante patogênica (LEE *et al.*, 2018). Em outro trabalho, também chinês, de um grupo de 75 mulheres identificadas como portadoras de VUS nesses genes, 2 foram reclassificadas para “provavelmente patogênica”, 30 para “benigna ou provavelmente benigna” e as 43 restantes mantiveram a classificação incerta (SO *et al.*, 2019).

Outro mecanismo para reclassificação de variantes incertas é o ENIGMA (*The International Evidence-based Network for the Interpretation of*

Germline Alleles), o maior consórcio internacional de interpretação das variantes em *BRCA1* e *BRCA2*. Nele, novas alterações descobertas na sequência desses genes são avaliadas, utilizando-se de vários critérios, com o intuito de identificar seu papel na iniciação do câncer. (ECCLES *et al.*, 2015; PETROVA; CRUZ; SÁNCHEZ, 2022). No entanto, tanto em estudos independentes quanto nesse grande consórcio, não está claro a quem cabe o dever de monitorar ou acompanhar o processo de investigação da interpretação clínica das VUS: *O laboratório que realizou o teste? O médico solicitante do teste e que informou o resultado ao paciente? Ou o próprio paciente?*

Outro ponto a ser abordado é a detecção de uma ou mais VUS em um indivíduo que testou negativo para variantes patogênicas (VP), mas que apresenta histórico familiar sugestivo para a predisposição hereditária do câncer de mama. A ausência de uma VP pode representar um alívio ao reduzir a probabilidade de que a doença tenha uma causa genético-hereditária. No entanto, a presença da VUS pode deixar o paciente, e seus familiares, apreensivos devido à incerteza desse resultado. Em um estudo, uma paciente relatou que permaneceu “*ansiosa e um tanto paralisada, sem saber o que fazer*” durante o período de dois anos após ter recebido a comunicação do resultado de seu teste genético com esse tipo de alteração incerta no DNA (MAKHNOON; SHIRTS; BOWEN, 2019; MEDENDORP *et al.*, 2020).

No que se refere à testagem de familiar, a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), associação formada por mais de trinta instituições de diferentes países dedicadas à pesquisa do câncer, recomenda ao portador de VUS com forte histórico familiar, que sejam testados seus parentes diretos, de modo a averiguar se também são portadores da mesma alteração, o que pode aumentar as evidências para os processos de reclassificação desta VUS. No entanto, a comunicação de resultado de teste genético para câncer outros membros da família, mesmo no caso das VUS, é eticamente complexa, uma vez que ainda não está definida a responsabilidade de quem fará a notificação: *o próprio probando ou o médico geneticista conselheiro?* (PETROVA; CRUZ; SÁNCHEZ, 2022).

A reclassificação de uma VUS para uma variante patogênica, por exemplo, pode alterar significativamente o curso do manejo da doença, uma vez que novas terapias individualizadas vêm sendo desenvolvidas, como o tratamento com derivados de cisplatina ou com inibidores

da PARP (Poli-ADP ribosil polimerase), específicos para certas variantes patogênicas nos genes *BRCA1/2*. Com isso, há de se ter cautela ao tentar interpretar a VUS como patogênica, mesmo diante da presença de várias características sugestivas para a predisposição hereditária (BRAY *et al.*, 2018; KWONG *et al.*, 2022).

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) segue as recomendações americanas do ACMG (*American College of Medical Genetics*) para manejo do paciente com VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Sempre que uma VUS é identificada, o resultado deve ser considerado inconclusivo e nenhuma intervenção clínica deve ser justificada. A conduta a ser tomada é a submissão a uma nova testagem em anos posteriores ou a comunicação frequente com o médico geneticista conselheiro acerca a possível reclassificação da variante (ACHATZ *et al.*, 2020; RICHARDS *et al.*, 2015; SLAVIN *et al.*, 2019).

Nos estudos brasileiros, a prevalência de VUS identificadas varia de acordo com os critérios de seleção dos indivíduos, com os métodos de detecção de variantes e com a região de origem da população. Mesmo em trabalhos que utilizaram os métodos de sequenciamento de nova geração (NGS – *Next Generation sequencing*) para detecção de variantes mutacionais nos genes *BRCA1/2* e critérios de seleção semelhantes (histórico familiar sugestivo para a predisposição hereditária ao câncer de mama), a frequência de variantes incertas não foi diretamente proporcional ao número amostral da população estudada. Na investigação de Gomes *et al.* (2021), 130 VUS foram identificadas em grupo de 126 pacientes. Já Fernandes *et al.* (2016), 36 VUS foram observadas em 349 indivíduos. No entanto, em pesquisas com população amostral significativa (> 1.000 participantes), como as de Guindalini *et al.* (2022) e Mazzonetto *et al.* (2023), foi baixa a frequência de VUS (6,7% e 2%, respectivamente). Em outros estudos, como os de Alemar *et al.* (2017) e Palmero *et al.* (2018), não foi relatada a quantidade ou frequência de VUS observadas. Em todos esses casos, a principal conduta sugerida por esses autores para estas variantes indeterminadas é o desenvolvimento e unificação de bancos de dados de variantes de DNA humanas, de modo a melhorar a busca e identificação destas variantes, bem como o desenvolvimento de ensaios funcionais *in vitro* e algoritmos preditivos de função gênica das VUS.



A grande maioria dos estudos de epidemiologia molecular dos genes *BRCA1* e *BRCA2* concentra-se nas regiões sul e sudeste brasileiras, as mais desenvolvidas economicamente e que consequentemente dispõem de mais recursos financeiros para pesquisa. Nas regiões Norte e Nordeste, as maiores em extensão territorial, apenas dois estudos deste tipo já foram realizados (ROCHA; BENZAQUEM; FANTIN, 2020; VIDAL *et al.*, 2021). Esta má distribuição geográfica na execução dos trabalhos de investigação da presença mutações nesses dois genes, os mais importantes associados ao câncer de mama hereditário, acarreta o conhecimento parcial do *status* mutacional no país, levando a um impacto significativo nas estratégias de redução de risco no Brasil.

CONCLUSÃO

A revisão integrativa da literatura destacou a complexidade molecular, clínica e ética frente à detecção das variantes de significado incerto, reforçando a necessidade de uma abordagem personalizada para o

aconselhamento genético e o manejo clínico dos portadores dessas alterações no DNA.

A colaboração entre pesquisadores e profissionais de saúde é crucial para a ampliação do conhecimento sobre o impacto das VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. A formação de redes de colaboração entre instituições de pesquisa, hospitais e centros de tratamento facilita o compartilhamento de dados, o intercâmbio de experiências e a realização de estudos multicêntricos. Esse esforço conjunto contribui para a construção de uma base de conhecimento mais abrangente e atualizada.

Portanto, este estudo reforça a importância de uma abordagem integrada, que envolve pesquisa contínua, colaboração interdisciplinar e consideração das questões éticas, para enfrentar os desafios clínicos e científicos associados à detecção das VUS nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em pacientes com câncer de mama no Brasil. Ao unir esforços entre cientistas, profissionais de saúde e instituições de pesquisa, é possível avançar no conhecimento e na aplicação clínica, beneficiando não apenas os pacientes, mas também suas famílias e a sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAZEQ, H. *et al.* Rates of Variants of Uncertain Significance Among Patients With Breast Cancer Undergoing Genetic Testing: Regional Perspectives. **Article**, v. 12, p. 1, 2022.
- ACHATZ, M. I. *et al.* Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. **JCO Global Oncol**, v. 6, p. 439–452, 2020.
- ALEMAR, B. *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, 2017.
- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, mar. 2018.
- AMANDA DE ARAÚJO ROCHA; DENISE CORRÊA BENZAQUEM; CLEITON FANTIN. Identification of Germinal Mutations in Eight Exons of the BRCA1 Gene in Breast Cancer Patients in the State of Amazonas, Using Direct Sequencing. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 11, 28 out. 2020.
- APOSTOLOU, P.; PAPASOTIRIOU, I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. Volume 9, p. 331–335, maio 2017.
- BOCCOLINI, C. S. *et al.* Breastfeeding indicators trends in Brazil for three decades. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 108, 27 dez. 2017.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality



worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

ECCLES, E. B. *et al.* BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 10, p. 2057–2065, 1 out. 2015.

FERNANDES, G. C. *et al.* Prevalence of *BRCA1/BRCA2* mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. **Oncotarget**, v. 7, n. 49, p. 80465–80481, 6 dez. 2016.

GOMES, R. *et al.* Prevalence of germline variants in consensus moderate-to-high-risk predisposition genes to hereditary breast and ovarian cancer in *BRCA1/2*-negative Brazilian patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 185, n. 3, p. 851–861, 30 fev. 2021.

GUINDALINI, R. S. C. *et al.* Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 4190, 9 dez. 2022a.

GUINDALINI, R. S. C. *et al.* Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 4190, 9 dez. 2022b.

HATANO, Y. *et al.* Molecular Trajectory of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 361, 25 mar. 2020.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Estimativa 2020: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Dados e números sobre câncer de mama. Relatório anual 2022. INCA, 2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.

KWONG, A. *et al.* How does re-classification of variants of unknown significance (VUS) impact the management

of patients at risk for hereditary breast cancer? **BMC Medical Genomics**, v. 15, n. 1, p. 122, 31 dez. 2022.

LEE, J. S. *et al.* Reclassification of *BRCA1* and *BRCA2* variants of uncertain significance: A multifactorial analysis of multicentre prospective cohort. **Journal of Medical Genetics**, 2018a.

LEE, J.-S. *et al.* Reclassification of *BRCA1* and *BRCA2* variants of uncertain significance: a multifactorial analysis of multicentre prospective cohort. **Journal of Medical Genetics**, v. 55, n. 12, p. 794–802, dez. 2018b.

MAHDAVI, M. *et al.* Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with *BRCA*. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 5, p. 5741–5750, 14 maio 2019.

MAKHNOON, S.; SHIRTS, B. H.; BOWEN, D. J. Patients' perspectives of variants of uncertain significance and strategies for uncertainty management. **Journal of genetic counseling**, v. 28, n. 2, p. 313–325, 1 abr. 2019.

MAZZONETTO, P. *et al.* *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation analysis from a cohort of 1267 patients at high risk for breast cancer in Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 1, p. 3, 7 mar. 2023.

MEDENDORP, N. M. *et al.* The impact of communicating uncertain test results in cancer genetic counseling: A systematic mixed studies review. **Patient Education and Counseling**, v. 103, n. 9, p. 1692–1708, 1 set. 2020.

MIQUELANTI, A. F. Q.; ARAÚJO, B. C. DE; AMÂNCIO, N. DE F. G. Relação entre as mutações genéticas e a incidência do câncer de mama: revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, p. e2212139304, 1 jan. 2023.

MONTEIRO, A. N. *et al.* Variants of uncertain clinical significance in hereditary breast and ovarian cancer genes: best practices in functional analysis for clinical annotation. **Journal of Medical Genetics**, v. 57, n. 8, p. 509–518, ago. 2020.



PALMERO, E. I. *et al.* The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 9188, 15 jun. 2018.

PAVLICK, D. C.; FRAMPTON, G. M.; ROSS, J. R. Understanding variants of unknown significance and classification of genomic alterations. **The Oncologist**, v. 29, n. 8, p. 658–666, 5 ago. 2024.

PETROVA, D.; CRUZ, M.; SÁNCHEZ, M.-J. BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications. **The Breast**, v. 61, p. 66–76, fev. 2022.

RICHARDS, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, maio 2015.

SLAVIN, T. P. *et al.* **The effects of genomic germline variant reclassification on clinical cancer careOncotarget.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.oncotarget.com>.

SO, M.-K. *et al.* Reinterpretation of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance in patients with hereditary breast/ovarian cancer using the ACMG/AMP 2015 guidelines. **Breast Cancer**, v. 26, n. 4, p. 510–519, 6 jul. 2019.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 maio 2021.

VIDAL, A. F. *et al.* Comprehensive analysis of germline mutations in northern Brazil: a panel of 16 genes for hereditary cancer-predisposing syndrome investigation. **BMC cancer**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

YOSHIDA, R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics,

screening, treatment, and prognosis. **Breast Cancer**, v. 28, p. 1167–1180, 2021.

