

CÂNCER DE MAMA E OS GENES BRCA NA SAÚDE DA MULHER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Aline Fernanda Machado Campos¹

Caroline Amélia Gonçalves²

Adriana Zilly³

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná; aline_saxe@hotmail.com

²Universidade Estadual do Oeste do Paraná; caroline.g84@gmail.com

³Universidade Estadual do Oeste do Paraná; aazilly@hotmail.com

Resumo

Mutações nos genes do câncer de mama *BRCA* são transmitidas verticalmente, trata-se de uma herança autossômica dominante onde o portador da mutação tem 50% de probabilidade de transmitir a mutação a seus filhos. O objetivo foi realizar uma revisão integrativa sobre o câncer de mama e os genes *BRCA* na saúde da mulher, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, sendo composta pelas seguintes etapas: identificação do tema ou questão de pesquisa; escolha do banco de dados; elaboração da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão/exclusão; inclusão apenas de artigos completos e disponíveis (*free full text*); inclusão de artigos que abordassem o câncer de mama, diagnóstico e genes *BRCA* (palavras chave utilizadas: *breast cancer, diagnosis and gene BRCA*); indicação do filtro limite apenas para humanos. Foram encontrados 1305 referências na base do PubMed, ao analisar os critérios de inclusão e exclusão, restaram para a construção da revisão integrativa 12 textos que responderam a questão norteadora deste estudo e tratavam de temas como aspectos moleculares/experimentais dos genes (n=4), aconselhamento genético/exames (n=6) e aspectos epidemiológicos/reincidência (n=2). Embora o advento da biologia molecular seja cada vez mais rápido e útil, em países subdesenvolvidos, o acesso a esta tecnologia ainda é muito restrito ou até mesmo inexistente. Percebeu-se também que existe uma lacuna de pesquisa e publicações acerca do tema, países mais ricos tem pesquisado e publicado mais sobre diagnóstico molecular do que países menos desenvolvidos, realidade esta que é corroborada no Brasil e na América Latina.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Diagnóstico. Genes.

Abstract

Mutations in breast cancer *BRCA* genes are vertically transmitted: it is an autosomal dominant inheritance. A person affected by such disorder has a 50 percent chance of passing the mutated gene to their children. The objective was to conduct an integrative review on breast cancer and diagnosis of *BRCA* genes in women's health, from January 2010 to December 2015, integrative literature review composed by the following steps: identification of the issue or research question; selection of database; establishment of inclusion/exclusion criteria: articles published in international periodicals between January 2010 and December 2015 (publication dates – 5 years) were included. Only free full text articles were included. Moreover, the articles should address breast cancer, diagnosis and *BRCA* genes (keywords used were breast cancer, diagnosis and gene *BRCA*); filtering threshold only for human diseases; exclusion of articles on breast cancer in men and in other species. At PubMed base, 1,305 references were found and after analysis of inclusion and exclusion criteria, resulted in 12 articles that provide answers to the guiding question and addressed aspects such as molecular/experimental aspects of genes (n=4), genetic counseling/testing (n=6) and epidemiological aspects/ recurrence (n=2). Despite growing advances in molecular biology in developing countries, access to this technology is still very restricted or even non-existent. Also, there are scarce publications on the subject, and developed countries concentrate most research on molecular diagnosis.

Keywords: Breast cancer. Diagnosis. Genes.

Introdução

A heterogeneidade do câncer de mama pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas que diferem nas respostas terapêuticas. O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos, o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum e compreende entre 80 e 90% do total de casos (INCA, 2016).

De acordó com Amendola; Vieira (2005), muitos fatores estão relacionados com a carcinogênese mamária, a maioria corresponde a mutações genéticas, como as que ocorrem nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em casos de câncer familiar, e a ativação de oncogenes ou inativação de genes supressores de tumor em cânceres esporádicos.

Mutações nos genes *BRCA* são transmitidas verticalmente, trata-se de uma herança autossômica dominante onde o portador tem 50% de chance de transmitir a mutação a seus filhos. No entanto, a mutação no gene *BRCA1* ou *BRCA2* não significa que a pessoa irá obrigatoriamente desenvolver o câncer de mama e/ou ovário, mas sim que ela possui 85% de probabilidade, o que é considerado um alto risco, de desenvolver o câncer de mama ao longo da vida, logo, o que se herda é a predisposição a ter esse tipo de câncer (AMENDOLA; VIERA, 2005).

Conforme Couch; Nathanson; Offit (2014), esses genes para mutações no *BRCA1*, *BRCA2* e outros genes de susceptibilidade ao câncer de mama tem servido de modelo para a integração da genômica para a prática da medicina personalizada, com eficácia comprovada como uma ferramenta para determinar a elegibilidade para as estratégias de prevenção e rastreamento melhoradas, bem como um marcador para a terapia-alvo.

O diagnóstico por imagen ainda é o mais usado para a detecção precoce do câncer de mama, mesmo existindo avanços no diagnóstico molecular. Essas aplicações de técnicas moleculares são mais usadas para o diagnóstico complementar, justamente por não haver testes válidos disponíveis e acessíveis para rastreamento inicial (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015).

Objetivos

Realizar uma revisão integrativa sobre o câncer de mama e os genes *BRCA* na saúde da mulher.

Método

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, reconhecida por possibilitar a síntese do estado do conhecimento de um tema específico (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa da literatura foi composta pelas seguintes etapas:

1. Identificação do tema de pesquisa: O câncer de mama e o diagnóstico dos genes *BRCA* na saúde da mulher;
2. Escolha do banco de dados: PUBMED;
3. Estabelecimento dos critérios de inclusão/exclusão: foram incluídos artigos completos e disponíveis publicados em periódicos internacionais no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 (*publication dates – 5 years, free full text*). Foram excluídos teses e dissertações no mesmo período;
4. Como palavras chave utilizou-se: câncer de mama, diagnóstico e genes *BRCA* (*breast cancer, diagnosis and gene BRCA*);
5. Indicação do filtro limite apenas para humanos (*speciesshumans*);
6. Artigos que abordassem o câncer de mama masculino e outras espécies foram excluídos.

Para extrair os artigos que foram selecionados do banco de dados, todas as etapas foram seguidas, assegurando a totalidade dos dados relevantes, minimizando o risco de erros na transcrição e garantindo a precisão na checagem das informações.

Foram incluídos estudos originais e disponíveis, e que discorressem sobre o câncer de mama e o diagnóstico dos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*.

Os demais critérios de inclusão foram: data da publicação do estudo entre janeiro de 2010 e dezembro de 2015, na saúde da mulher e publicados nos idiomas inglês e português. Foram excluídos os estudos que tinham como foco o câncer de mama masculino, os tratamentos associados ao uso de medicamentos para o câncer de mama em relação aos genes, e que tinham outras comorbidades envolvidas.

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*) e a primeira avaliação dos textos, tendo por base os títulos e o resumo dos artigos, sendo rejeitados aqueles que não preencheram os critérios de

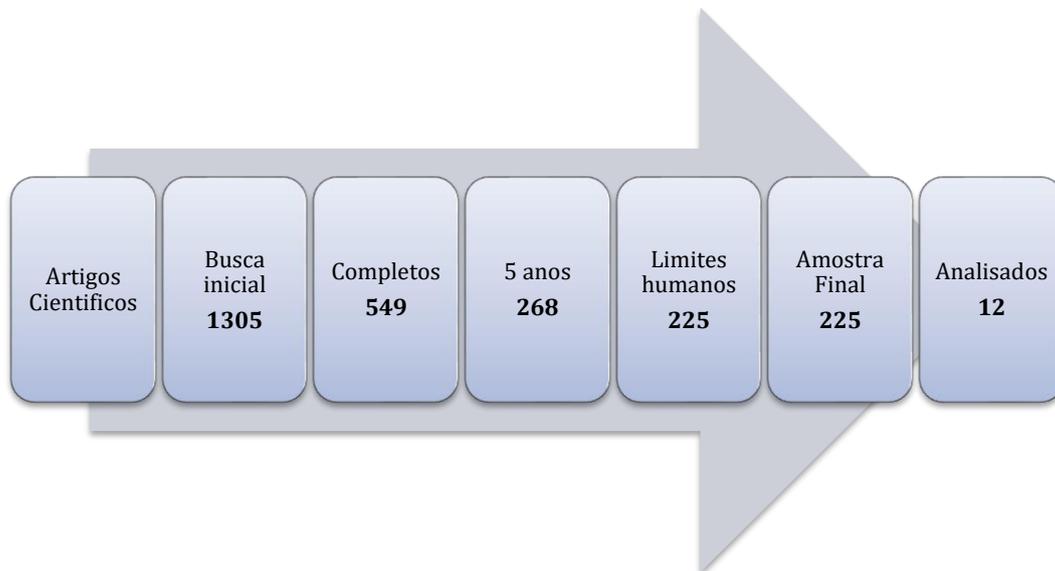
inclusão ou apresentaram algum dos critérios de exclusão e esta leitura. A mesma foi realizada por dois pareceristas distintos.

Quando houve dúvidas na inclusão ou não de um artigo, o mesmo foi analisado na segunda avaliação dos textos, também procedida pelos dois pareceristas, no entanto, agora o texto completo foi lido.

Resultados

A Figura 1 demonstra o fluxograma deste trabalho, onde encontram-se 1305 referências encontradas na base do PubMed. Ao analisar os critérios de inclusão e exclusão, restaram para a construção da revisão integrativa apenas 549 artigos completos. Destes, apenas 12 textos respondem a questão norteadora deste estudo (Quadro 1).

Figura 1 - Fluxograma dos artigos científicos selecionados, segundo os descritores utilizados nas bases de dados PubMed, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015



Quadro 1 – Distribuição dos artigos científicos incluídos nesta revisão sistemática, Foz do Iguaçu, 2016

Artigo	Periódico	Ano	Local
USPSTF recommends BRCA testing in women based on familial history(Dangi-Garimella, 2014)	ManagedMarkets Network	2014	América
Combined microRNA and ER expression: a new classifier for familial and sporadic breast cancer patients (Danza et al., 2014)	The American Journal of Managed Care	2014	Europa

Characteristics associated with genetic counseling referral and BRCA1/2 testing among women in a large integrated health system (Bellcross, Peipins, Leadbetter, 2015)	Journal of Medical Genetics	2015	América
The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation (Møller, 2014)	Breast Cancer Res Treat	2014	Europa
Age at diagnosis may trump family history in driving BRCA testing in a population of breast cancer patients (Vig, 2013)	Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention	2013	América
How should we discuss genetic testing with women newly diagnosed with breast cancer? Design and implementation of a randomized controlled trial of two models of delivering education about treatment-focused genetic testing to younger women newly diagnosed with breast cancer (Watts, 2012)	BioMed Central	2012	Oceania
A comparison of the detection of BRCA mutation carriers through the provision of Jewish population-based genetic testing compared with clinic-based genetic testing (Metcalf, 2013)	British Journal of Cancer	2013	América
Closing the loop: action research in a multimodal hereditary cancer patient conference is an effective tool to assess and address patient needs (Espenschied, 2012)	Journal of Cancer Education	2012	América
Breast cancer genetic counseling after diagnosis but before treatment: a pilot study on treatment consequences and psychological impact (Wevers, 2012)	ElsevierIreland	2012	Europa
Should all women with breast cancer be tested for BRCA mutations at the time of diagnosis? (Narod, 2012)	Journal of Clinical Oncology	2012	-
Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with	Clinical Cancer Research	2011	América

triple receptor-negative breast cancer

(Gonzalez-Angulo, 2015)

Discriminatory accuracy and potential Breast Cancer Research 2011 América
clinical utility of genomic profiling for breast and Treatment
cancer risk in BRCA-negative women
(Comen, 2011)

Discussão

Dos 12 artigos analisados, 04 tratavam do aspecto molecular e experimental dos genes BRCA 1 e 2.

Segundo o estudo de Dangi-Garimella (2014) recomenda-se que as mulheres cujos membros da família tenham sido diagnosticados com câncer de mama, ovário, trompas ou câncer peritoniais, devem ser pesquisados para identificar uma história familiar que pode estar associada com um risco aumentado de mutações potencialmente prejudiciais em BRCA 1 ou BRCA 2.

Esse estudo também demonstra que indivíduos com mutações da linha germinativa em genes BRCA1 ou BRCA2 foram estudados por ter uma susceptibilidade aumentada a certos tipos de cânceres: 45% a 65% das mulheres com mutação pode desenvolver câncer de mama, enquanto 11% a 39% podem desenvolver outros tipos de cânceres (Dangi-Garimella, 2014).

O diagnóstico molecular vem recebendo alterações e isto é necessário para promover o aumento da comunicação entre os profissionais de saúde, conselheiros genéticos e os pacientes. Isso pode melhorar o prognóstico das doenças, não apenas para os pacientes, que podem estar em um risco aumentado para outros cânceres primários, mas também para os seus familiares e parentes (Dangi-Garimella, 2014).

Para investigar a incidência de linha germinal e somáticas de BRCA1 e 2, mutações em pacientes não selecionados com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) e determinar a significância prognóstica de portadores de uma mutação. O DNA foi obtido a partir de 77 TNBC normais e tecidos. BRCA1 e 2 exons / regiões flangeadoras foram sequenciados a partir do tumor e os pacientes classificados como tipo mutante ou selvagem. O sequenciamento foi repetido a partir de tecido normal e de linha germinal para identificar

mutações somáticas. As características dos pacientes foram comparados com qui-quadrado (Gonzalez-Ângulo et al., 2011).

Fatores hereditários são responsáveis por uma fração significativa de variação no risco de câncer de mama no indivíduo. Mutações da linha germinativa num certo número de genes conferem moderados a elevados riscos de câncer de mama. Estas mutações são incomuns e explicam apenas uma pequena proporção dos riscos hereditários. Vários polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) são associados com um risco aumentado de câncer de mama. A utilidade clínica de indivíduos de genotipagem nestes *loci* não é conhecido (Comen et al., 2011).

Do total, 06 tratavam exclusivamente do processo de aconselhamento genético para as mulheres com predisposição ao câncer.

Um destes estudos forneceu dados para uma visão única sobre o aconselhamento genético e teste de BRCA de mulheres de famílias comum grau de risco elevado para o câncer de mama com base em informações detalhadas das histórias familiares. A maioria das mulheres relatou ter conversado com o seu profissional de saúde sobre a sua história familiar de câncer, embora este variou significativamente por categoria de risco, com quase 90% das pessoas no grupo de alto risco de ter falado com um profissional. Em contrapartida, apenas 20% das mulheres no grupo de alto risco relataram ter sido encaminhado para o aconselhamento genético. Esse percentual baixo de referência é particularmente preocupante porque este sistema de cuidados de saúde fornece ambos os serviços de aconselhamento genético e cobertura para testes genéticos (Bellcross, Peipins, Leadbetter, 2014).

Em clínicas de câncer genético, o aconselhamento baseado em história familiar de câncer de mama e divulgação de resultados de testes genéticos é a rotina diária. Na maioria dos casos de câncer de mama em famílias, nenhuma mutação genética foi encontrada como causadora da comorbidade, modelos para prever o risco são geralmente baseados em estudos retrospectivos de família com histórias, com a intenção de selecionar as famílias que provavelmente teria os genes BRCA1 / 2 como causador da doença (Moller et al., 2014).

Existem critérios para que ocorra o teste genético padrão BRCA, que incluem diagnóstico, história familiar, e ascendência judaica. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito desses critérios na utilização do teste BRCA em pacientes com câncer de mama. Este estudo mostra também que a idade é um fator determinando no momento do diagnóstico,

ascendência judaica, e tanto a história da família materna e paterna são fortemente preditivo dos testes de BRCA. No entanto, entre as mulheres diagnosticadas com 50 anos ou mais de idade, história familiar pode ser um critério subutilizados que podem beneficiar da intervenção dirigida (Vig et al, 2013).

O papel clínico de teste BRCA 1 e 2 para as mulheres mais jovens com câncer de mama está em transição rápida por causa dos avanços em tecnologias de sequenciamento de genes e acumulando evidências para a contribuição de estado de mutação BRCA à gestão aguda de início câncer de mama (Watts et al., 2012).

O teste genético para BRCA 1 e 2 está disponível há mais de 15 anos. Desde 1995, os critérios de elegibilidade para os testes genéticos têm evoluído. Atualmente, a elegibilidade para os ensaios genéticos depende história pessoal e / ou familiar de câncer de mama ou de ovário. Em alguns casos, uma mulher que não é elegível para o teste vai se tornar elegível depois que ela desenvolve câncer. Em contraste, o teste genético de base populacional não restringe testes para as mulheres em um risco elevado e oferece uma maior oportunidade de identificar mulheres com alto risco de desenvolver câncer antes do diagnóstico (Metcalf et al., 2013).

A avaliação de risco de câncer genético (GCRA) é um processo de aconselhamento genético, o teste genético (quando indicado), e fornecer recomendações de gestão de risco de câncer personalizados para pacientes e familiares, acompanhado de um apoio psicossocial. GCRA é normalmente fornecido por um conselheiro genético. Na última década, este serviço de consulta tornou-se padrão de tratamento para indivíduos com predisposição hereditária ao câncer. O câncer hereditário mais comum para o qual GCRA é oferecido é da mama hereditário e câncer de ovário, principalmente causada por mutações nos genes BRCA 1 e 2. Na configuração GCRA, a relação entre a equipe GCRA eo paciente normalmente termina após os resultados dos testes genéticos são discutidos com o paciente. Na maioria das situações clínicas, recursos limitados impede nomeações GCRA adicionais em uma base de rotina (Espenschied et al., 2012).

Apenas dois artigos nesta revisão tratavam de aspectos epidemiológicos genéticos e reincidência para o câncer de mama. Há indicação de que este afeta aproximadamente 12% de todas as mulheres em países Ocidentais. Entre 5 e 10% dos cânceres de mama é associado com uma predisposição hereditária, caracterizado por ter a idade considerada de risco no

momento do diagnóstico e / ou vários parentes com câncer de mama e ovário. Aproximadamente 15% das mulheres cujo câncer da mama está associado com uma predisposição hereditária, têm uma mutação no gene BRCA1 ou BRCA2. Tais pacientes apresentam um risco de até 60% de desenvolvimento de câncer da mama contralateral e um risco de até 60% de desenvolvimento de câncer do ovário. Devido a esses riscos acrescidos, pacientes com câncer de mama carregando uma BRCA1 2 mutação / pode optar pela cirurgia preventiva adicional (Wevers et al., 2012).

A mastectomia bilateral (BLM) ou (atrasada) contralateral mastectomia profilática (CPM) reduz substancialmente o risco de câncer da mama contralateral, embora os estudos sobre a sobrevivência têm produziram resultados mistos. Uma redução do risco salpingo-ooforectomia (RRSO) reduz o risco de câncer de ovário em BRCA1 / 2 portadores, também depois de um diagnóstico prévio de câncer de mama. Até quando nenhuma mutação patogênica é encontrada (ou seja, um DNA inconclusivo resultado do teste), doentes com cancro da mama com uma forte história familiar de da mama e / ou do ovário ainda podem ter um risco aumentado de um segundo tumor primário, e pode optar por submeter adicional cirurgia preventiva (Wevers et al., 2012).

A presença de uma mutação BRCA 1 ou 2 é de significado clínico. Eles propõem que a informação sobre o prognóstico pode ajudar as mulheres a tomar decisões mais bem informadas sobre o tratamento do câncer, a cirurgia preventiva e de triagem. Se assim for, estas são excelentes razões para conhecer seu status genético, e estas são questões que dizem respeito a muitos de nós (Narod, 2012).

Em termos de triagem, o paciente com uma mutação pode perguntar: "Se eu desenvolver câncer de mama e é identificado por rastreamento de ressonância magnética, será o prognóstico é tão bom que estou certo que haverá uma cura?" Se assim , em seguida, a cirurgia pode ser profilática desnecessária (Narod, 2012).

No entanto, 27% das mulheres com câncer com menos de 2 cm de tamanho e 18% das mulheres com câncer de mama hereditários linfonodos negativos experimentaram uma recorrência distante nos 8 anos seguintes de *follow-up* (Narod, 2012).

Considerações Finais

Maioria dos artigos encontrados tratava dos aspectos do aconselhamento genético e dos exames para detecção, seguidos dos artigos relacionados com o aspecto molecular e experimental dos genes e por fim, dois artigos relacionados aos aspectos epidemiológicos do câncer e a reincidência.

Os artigos que tratavam do processo de aconselhamento genético trouxeram o assunto relacionado com a predisposição da mulher a ter o câncer.

Observou-se que o diagnóstico molecular em continentes como o americano e europeu é mais acessível à população, mulheres realizam mais o exame de *BRCA* e o aconselhamento genético nestas populações.

E embora o advento da biologia molecular seja cada vez mais útil, em países subdesenvolvidos, o acesso a esta tecnologia ainda é muito restrito ou até mesmo inexistente. Percebeu-se também que existe uma lacuna de pesquisa e publicações acerca do tema, países mais ricos tem pesquisado e publicado mais sobre diagnóstico molecular do que países menos desenvolvidos, realidade esta corroborada no Brasil e na América Latina.

REFERÊNCIAS

- AMENDOLA, LC B. VIERA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2005.
- BELLCROSS, C. A. PEIPINS, L. A. LEADBETTER, S. **Genetics in Medicine**, v.17, n. 1, p. 43–50, Jan, 2015. Disponível em: <doi:10.1038/gim.2014.68>.
- COMEN, E et al. Discriminatory accuracy and potential clinical utility of genomic profiling for breast cancer risk in BRCA-negative women. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.127, n. 2, p. 479-87, Jun, 2011. Disponível em: <doi: 10.1007/s10549-010-1215-2>.
- COUCH, F. J.; NATHANSON, K. L; OFFIT, K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. **Science**, v. 343, n. 6178, p.1466–1470, 2014.
- DANGI-GARIMELLA, S. USPSTF Recommends BRCA Testing in Women Based on Familial History. **The American Journal of Managed Care**, Mar, 2014. Disponível em: <<http://www.ajmc.com/journals/evidence-based-oncology/2014/march-2014/uspstf-recommends-brca-testing-in-women-based-on-familial-history>>

- DANZA et al. Combined microRNA and ER expression: a new classifier for familial and sporadic breast cancer patients. **Journal of Translational Medicine**. v.12, p.319, 2014.
- DELMONICO, L.; ALVES, G.; AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)**, v. 14, supl. 1, p. 59-65, ago, 2015.
- ESPENSCHIED, C. R et al. Closing the loop: action research in a multimodal hereditary cancer patient conference is an effective tool to assess and address patient needs. **Journal of cancer education**, v. 27, n.3, p.467-77, Jun, 2012. Disponível em: <doi: 10.1007/s13187-012-0373-9>.
- GONZALEZ-ANGULO, A. M et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. **Clinical Cancer Research**. v.1:17, n.5, p. 1082-9, Mar, 2011. Disponível em: <doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560>
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA. Controle do câncer de mama. Disponível em: <<http://goo.gl/HXHXvd>>. Acesso em: 26 jun. 2016.
- MENDES, K. D. S; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, Dez, 2008.
- METCALFE, K. A et al. A comparison of the detection of BRCA mutation carriers through the provision of Jewish population-based genetic testing compared with clinic-based genetic testing. **British Journal of Cancer**. v.6:109, n.3. p.777-9, Ago, 2013. Disponível em: <doi: 10.1038/bjc.2013.309>
- MØLLER, P et al. The clinical utility of genetic testing in breast cancer kindreds: a prospective study in families without a demonstrable BRCA mutation. **Breast Cancer Research and Treatment**. v.144, n.3, p.607-14, Abr, 2014. doi: <10.1007/s10549-014-2902-1>.
- NAROD, S. A. Should all women with breast cancer be tested for BRCA mutations at the time of diagnosis? **Published online before print**, v.30, n.1, p. 2-3, Dez, 2012, doi:<10.1200/JCO.2011.37.6509>
- VIG, H. S et al. Age at diagnosis may trump family history in driving BRCA testing in a population of breast cancer patients. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. v.22, n.10, p.1778-85. Out, 2013. Disponível em: <doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0426>



V Seminário Internacional
de Pesquisa e Estudos Qualitativos

Foz do Iguaçu, 30 e 31 de Maio e 1 de Junho de 2018

Pesquisa Qualitativa na
Educação e nas Ciências em Debate

Do SIPEQ a sócio da SE&PQ:
torne-se um pesquisador em rede

WATTS, K. J et al. How should we discuss genetic testing with women newly diagnosed with breast cancer? Design and implementation of a randomized controlled trial of two models of delivering education about treatment-focused genetic testing to younger women newly diagnosed with breast cancer. **BMC Cancer**, n.12, p.320, Jul, 2012. doi: <10.1186/1471-2407-12-320>

WEVERS M. R et al. Breast cancer genetic counseling after diagnosis but before treatment: a pilot study on treatment consequences and psychological impact. **Patient Education and Counseling**. v.89, n.1, p.89-95, Out, 2012. Disponível em: <doi: 10.1016/j.pec.2012.03.019>