

# Polimorfismo do gene do receptor estrogênico como fator de risco do câncer de mama

Gene estrogen receptor polymorphism as a risk factor in the breast cancer

Marilene Alcía Souza<sup>1</sup>  
 Angela Maggio da Fonseca<sup>2</sup>  
 Vicente Renato Bagnoli<sup>2</sup>  
 José Maria Soares Junior<sup>3</sup>  
 Nestor de Barros<sup>4</sup>  
 Solange de O. B. Franzolin<sup>5</sup>  
 Edmund Chada Baracat<sup>6</sup>

## Palavras-chave

Polimorfismo genético  
 Neoplasias da mama  
 Fatores de risco  
 Receptores estrogênicos  
 Mamografia

## Keywords

Polymorphism, genetic  
 Breast neoplasms  
 Risk factors  
 Receptors, estrogen  
 Mammography

## Resumo

Polimorfismo é uma variação genética de ocorrência habitual na população em geral, encontrado em frequência superior a 1%. Há vários polimorfismos conhecidos no gene do receptor de estrogênio alfa (RE $\alpha$ ), alguns dos quais podem modificar a função do receptor e a ação do estrogênio. Entre os polimorfismos conhecidos, PvuII, XbaI podem estar envolvidos com maior risco individual ao câncer de mama e à sobrevida em mulheres após a menopausa. O objetivo foi revisar publicações sobre a associação entre mutações em genes do RE $\alpha$  com o risco para câncer de mama, nos últimos 20 anos. Este estudo revisou a literatura de 1990 a março de 2011 e analisou a associação entre polimorfismos do gene do RE $\alpha$  e o risco de câncer de mama, nas principais bases de dados. Foram identificados 17 estudos caso-controle randomizados, duas revisões sistemáticas e uma metanálise que examinaram a frequência dos referidos alelos no risco de câncer de mama. As evidências mostram que fatores hormonais, em conjunto com fatores genéticos, podem aumentar a suscetibilidade individual para o câncer de mama. No entanto, é interessante observar que após estratificação para fatores já conhecidos, que levam à alta exposição ao estrógeno durante a vida, observa-se aumento de risco principalmente em mulheres após a menopausa.

## Abstract

The polymorphism is a genetic variation that occurs in the general population, found with frequency of more than 1%. There are several known polymorphisms in the estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) gene, some of which can change the receptor function and the estrogen action. Among the known polymorphisms, PvuII and XbaI can be involved with a bigger individual risk of breast cancer and survival rate in postmenopausal women. The aim was to review the publications about the association between mutations in ER $\alpha$  gene with the risk for breast cancer in the last 20 years. This study reviewed the literature from 1990 to march, 2011 and analyzed the association between the polymorphism of the ER $\alpha$  gene and the risk of breast cancer in the main database. With identified 17 randomized case-control-studies, two systematic reviews and one meta-analysis that examined the frequency of the referred alleles in the risk of the breast cancer. The evidences showed that hormonal factors together with genetic factors could increase the individual susceptibility for the risk of breast cancer. However, it is interesting to observe that after stratification to the already known factors that lead to high exposition to the estrogen during the life, notice an increase of the risk mainly in women after the menopause.

<sup>1</sup>Pós-graduanda na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP; Professor Associado da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Livre-docente pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM) – São Paulo (SP), Brasil; Professor Associado da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup>Doutor em Radiologia pela Faculdade de Medicina da USP; Chefe do Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup>Doutora em Fisiopatologia e em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil; Professora Associada da Universidade Sagrado Coração (USC) – Bauru (SP), Brasil.

<sup>6</sup>Livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP; Professor Titular da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Marilene Alcía Souza – Rua Azarias Leite, 12-22 – Vila Mesquita – CEP: 17010-250 – Bauru (SP), Brasil – E-mail: marilenealicia@hotmail.com

## Introdução

A Organização Mundial de Saúde estima que, por ano, ocorram mais de um milhão de casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que o torna o câncer mais comum entre as mulheres. A cada ano, 22% dos casos novos de câncer, em mulheres, são de mama<sup>1</sup> (A).

No Brasil, não é diferente, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>2</sup> (A), em 2012, esperam-se 52.680 novos casos de câncer de mama, ou seja, incidência aproximadamente de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Ainda, de acordo com o INCA, na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com prevalência de 69 casos novos por 100 mil mulheres. Entre as principais capitais do país, São Paulo, com 5.760 casos novos, é o local onde a incidência do câncer de mama é maior<sup>2</sup> (A). Diante desses números, muitos estudos vêm sendo realizados, no intuito de identificar a população de maior risco para câncer de mama, e desta forma, promover ações de políticas públicas.

Estudos epidemiológicos sugerem que fatores ambientais devem contribuir para o aumento da incidência do câncer de mama<sup>3</sup> (A), e diferenças genéticas podem estar também associadas a variações individuais na suscetibilidade ao câncer de mama<sup>4</sup> (B). Dentre os aspectos genéticos, 10 a 15% dos cânceres de mama têm história familiar positiva para a doença, sendo que 5% podem ser explicados pelas raras, mas de alta penetrância, mutações gênicas BRCA1 e BRCA2. Isto sugere que há outras variações genéticas comuns, de baixa penetrância que influenciam na predisposição para esta neoplasia<sup>5</sup> (A).

Revisar publicações sobre a associação entre mutações em genes do receptor estrogênio alfa (RE $\alpha$ ) com o risco para câncer de mama, nos últimos 20 anos, e conhecer sobre suscetibilidade genética, polimorfismos no gene do RE $\alpha$  relacionado à ocorrência de câncer de mama foram os objetivos do presente trabalho.

## Metodologia

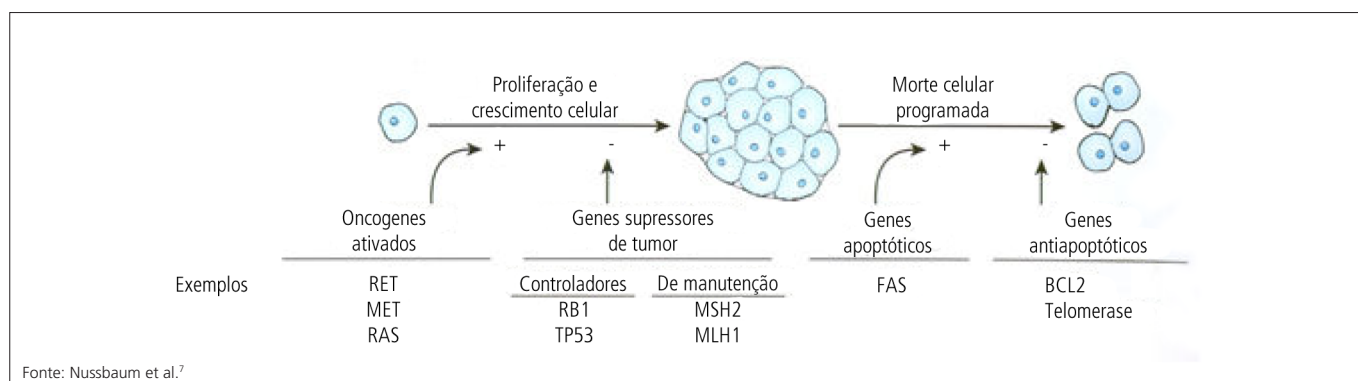
Este trabalho foi elaborado a partir de criteriosa revisão da literatura, por meio de pesquisa das publicações em periódicos indexados nas bases de dados, de 1990 a março de 2011, usando os termos: polimorfismos genéticos, câncer de mama, fatores de risco, receptores estrogênicos e mamografia. As principais bases de dados pesquisadas foram: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, MEDLINE, Embase, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD) website*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) online database*. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram: serem estudos caso-controle randomizados e de autores reconhecidos pela comunidade (citados em outros artigos sobre o tema em questão) e artigos de revisão sistemática. Foram selecionados 17 estudos caso-controle randomizados, duas revisões sistemáticas e uma metanálise que examinaram a frequência dos referidos alelos no risco de câncer de mama.

### Suscetibilidade Genética para o Câncer de Mama

As neoplasias malignas surgem em decorrência de alterações no código genético, as quais conferem vantagens de crescimento às células alteradas conduzindo-as à formação de tumores e posteriormente, à metastatização; resultado do acúmulo (Figura 1) progressivo de modificações no DNA<sup>6</sup> (A).

As primeiras evidências de que o câncer é uma doença genética vieram de exames microscópicos de células tumorais, nos quais foi verificada a presença de uma série de alterações na estrutura dos cromossomos. No entanto, somente nas últimas décadas, com o avanço das técnicas de manipulação do DNA e detecção de mutações, os genes afetados por esses rearranjos cromossômicos puderam ser identificados.

Nesse sentido, o estudo das bases moleculares da formação e progressão dos tumores gerou o conceito de que o câncer é uma doença genética causada pelo acúmulo progressivo de mutações



**Figura 1** - Mecanismos envolvidos no controle da divisão celular.

somáticas em genes que codificam proteínas envolvidas na regulação da proliferação celular<sup>7</sup> (A).

Os mecanismos moleculares envolvidos nas neoplasias malignas da mama são complexos e compreendem alterações em proto-oncogenes e genes supressores de tumor. Enquanto os proto-oncogenes (por exemplo, estrógenos) regulam positivamente o ciclo celular, os genes supressores de tumor desempenham o papel regulatório negativo na proliferação celular (por exemplo, TP53). Mutações nesses genes podem ter efeito recessivo ao nível celular, com perda de função, ou efeito dominante-negativo, onde a proteína mutante inativa a proteína normal<sup>8</sup> (A).

As mutações podem ocorrer tanto em células de linhagem germinativas (câncer hereditário), quanto em células somáticas (câncer esporádico). Cerca de 90% dos cânceres de mama são esporádicos, sem nenhum caráter familiar. Portanto, apesar do câncer ser considerado uma doença genética, ele não é necessariamente uma doença hereditária.

O câncer de mama hereditário representa 10 a 15% de todos os casos de câncer de mama diagnosticados. A análise de famílias com vários casos de câncer de mama e ovário levou à identificação de genes de alto risco que incluem: BRCA1, BRCA2, TP53 e PTEN. Indivíduos que apresentam mutações nesses genes de linhagem germinativa possuem risco elevado de desenvolver câncer em idade precoce (antes da menopausa) e são geralmente receptor estrogênico negativo. A suscetibilidade desses genes na população, em geral, é rara<sup>9</sup> (A).

Portanto, a maioria dos casos de câncer de mama não é explicada por alterações em genes de alta penetrância, mas sim, por alterações mais prevalentes, porém de baixa penetrância, também chamados de genes de suscetibilidade, com participação isolada pequena, mas que interagem entre si e também com fatores ambientais. O genoma dos indivíduos é idêntico

em 99%, com apenas 1% do genoma apresentando variações. Quando uma variante genética alcança frequência superior a 1% em uma população, denomina-se de polimorfismos<sup>10</sup> (A).

### Polimorfismo do Receptor de Estrogênio e Câncer de Mama

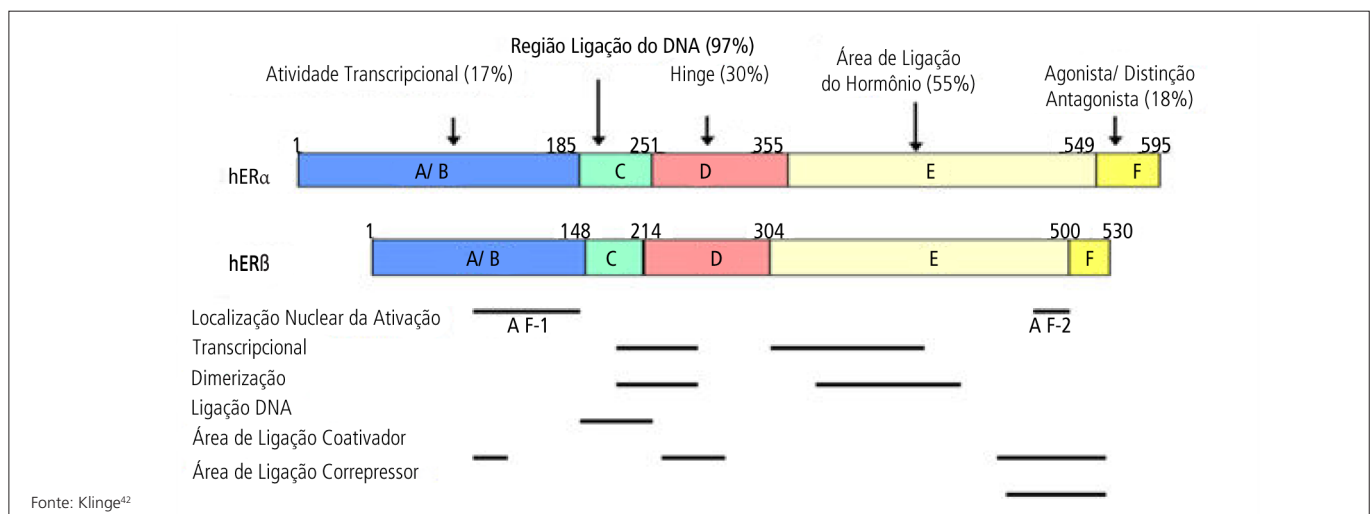
Os esteroides sexuais, principais reguladores da cinética do lóbulo mamário, são lipossolúveis, penetram passivamente no citoplasma e interagem com seus receptores. Estrógenos influenciam no crescimento, diferenciação e funcionamento de muitos tecidos-alvo, incluindo mama, útero e ovários<sup>11</sup> (A). Muitos fatores de risco para o câncer de mama (menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gravidez após os 30 anos, entre outros) são fatores influenciados pela exposição, durante a vida, aos hormônios estrogênicos<sup>12</sup> (A).

Efeitos biológicos dos estrógenos são mediados através da afinidade de ligação com seu receptor. Os receptores estrogênicos (RE) são membros da superfamília de receptores nucleares que controlam a transcrição gênica. As duas principais isoformas do RE são  $\alpha$  e  $\beta$ , e apresentam distribuição e padrões de expressão genética distintos em diferentes tecidos.

Entre os receptores estrogênicos, o RE $\alpha$  é de especial interesse porque sua proteína está elevada em células de tumores malignos da mama<sup>13</sup> (B). Nesse mesmo sentido, em 1991, Zuppan et al.<sup>14</sup> (B), encontraram a proteína do RE em aproximadamente 70% nas mulheres com câncer de mama após a menopausa, mas somente em 30% das mulheres, com câncer na pré-menopausa, e complementam que a presença do RE, é associada com tumor sensível ao tratamento hormonal e com prognóstico favorável.

A estrutura da proteína do RE está demonstrada na Figura 2.

Ding et al.<sup>15</sup> (B) relataram que a expressão do RE $\alpha$  tem papel importante na tumorigênese da mama, por ser um importante mediador da resposta humoral e estar envolvido em



**Figura 2** - Estrutura dos receptores de estrógeno alfa e beta.

inúmeras ações dos estrogênios em células-alvo, ao induzir, de modo direto, genes associados com o controle da proliferação e apoptose celular, como ciclina D1, TGF $\alpha$ , IGF1 e também em receptores de progesterona.

Muitas variações na sequência do gene do RE $\alpha$  já foram relatadas e estas podem ser responsáveis por diferentes variantes alélicas da proteína, alterando sua função e atividade e, dessa forma, o efeito dos estrógenos sobre o desenvolvimento do câncer de mama<sup>16</sup> (A).

Mapa genético do gene do receptor estrogênico tem revelado a existência de vários sítios de polimorfismos<sup>17</sup> (A). Os polimorfismos genéticos mais estudados do RE $\alpha$  são os polimorfismos de nucleotídeo único, os *single nucleotide polymorphism* (SNP), PvuII e XbaI localizado no íntron 1 (Figura 3).

### Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos PvuII e XbaI

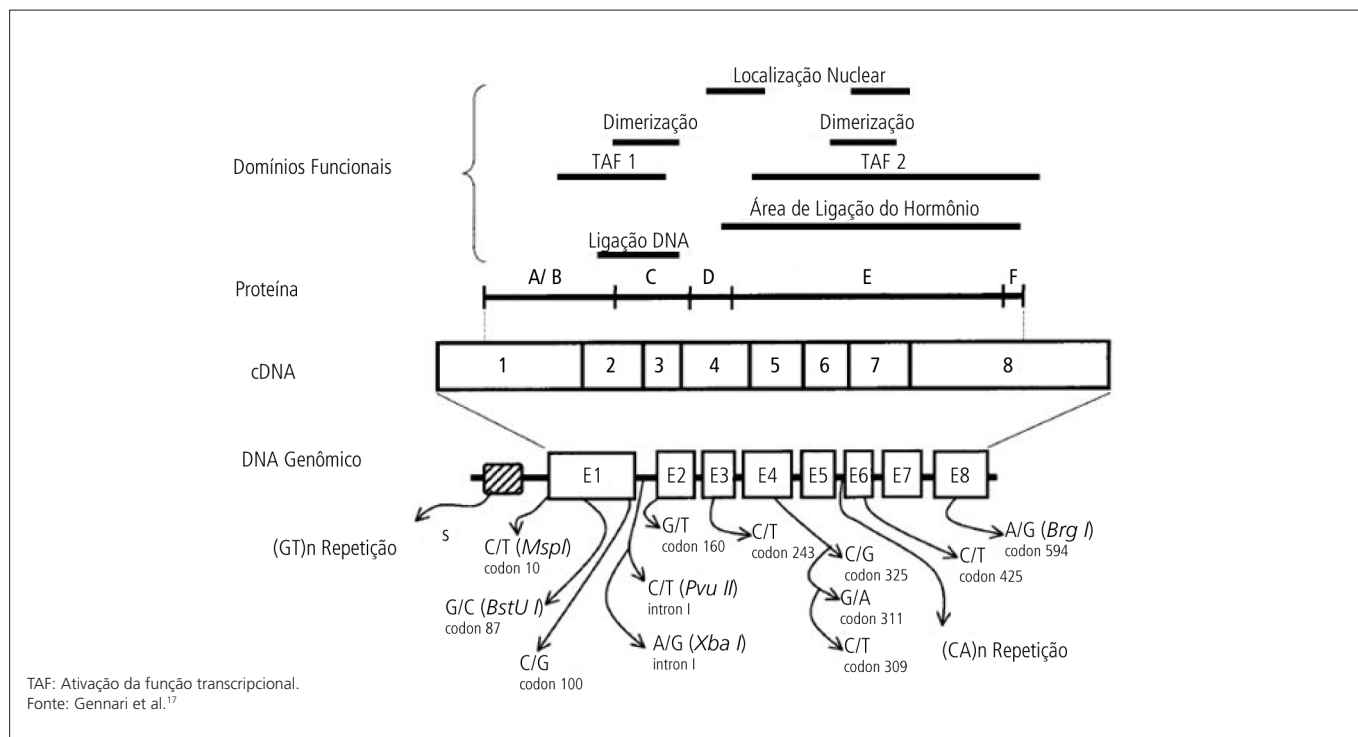
Os SNP são analisados pela técnica de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP) e sequenciamento. O RFLP PvuII detecta a substituição T-C na posição - 397 antes do éxon 2 que é referido como T-397int1C, enquanto o RFLP XbaI detecta G-351intA<sup>18</sup> (B). Na literatura, o alelo C do RE $\alpha$ -397 PvuII é denominado como P e o alelo G de RE $\alpha$ -351 XbaI como X, ambos em abstenção de sítios de restrição. O alelo T de ER $\alpha$ -397 PvuII é denominado como p e o alelo A de RE $\alpha$ -351 XbaI como x, ambos apresentando sítios de restrição<sup>17</sup> (A).

Há duas cópias em cada genoma, portanto há três possibilidades de combinação entre os alelos: dois de baixo risco; um de baixo risco e outro de alto risco; e dois de alto risco. O risco conferido por cada um destes alelos parece ser alelo dose-locos dependente<sup>19</sup> (A). Em diferentes estudos estes polimorfismos têm sido associados com varias condições patológicas tais como: câncer de mama, câncer de próstata, osteoporose, endometriose e doenças cardiovasculares<sup>20-22</sup> (A, B, B). No entanto, resultados ainda são conflitantes e o mecanismo molecular pelos quais esses polimorfismos influenciam a atividade dos receptores não são claros<sup>17</sup> (A).

Alguns estudos que associam os polimorfismos do gene do RE $\alpha$  PvuII e XbaI estão relacionados nas Tabelas 1 e 2.

### Discussão

A partir do estudo de Zuppan et al.<sup>14</sup> (B), que relacionou polimorfismos do gene do receptor estrogênico e câncer de mama de ocorrência após os 50 anos de idade em 11 famílias com vários casos de câncer de mama, provocou interesse a novas pesquisas. Assim, Andersen et al.<sup>32</sup> (B), sabendo que polimorfismos em genes do RE poderiam representar biomarcadores para suscetibilidade ao câncer de mama, pesquisaram a associação entre eles e encontraram que, na população com câncer de mama, a presença do genótipo XbaI foi associada com doença tardia (p=0,033).



**Figura 3** - Estrutura dos domínios funcionais e descrição dos polimorfismos do gene receptor de estrógeno humano. Éxons da codificação (E) são indicados com caixas.

Cai et al.<sup>24</sup> (B) também contribuíram para os esclarecimentos acerca dos polimorfismos. Resultados desse estudo, que examinou a associação entre PvuII e XbaI e o risco de câncer de mama, contaram com a participação de 1.459 mulheres com o agravo e 1.556 controles. Após análises comparativas, verificaram que os polimorfismos PvuII-TT e XbaI-AA estavam associados ao câncer, com OR de 1,4 e 1,3, respectivamente. Da mesma forma, Shin et al.<sup>33</sup> (B) mostraram associação positiva entre o alelo A do RE $\alpha$ -351 com maior risco de câncer de mama, onde OR para mulheres com o genótipo AA foi de 2,38 comparado àquelas com genótipo GG do RE $\alpha$ -351, havendo efeito protetor em portadoras de pelo menos uma cópia do alelo G (OR=0,4). Neste mesmo estudo, quando os dados foram estratificados por fatores de risco conhecidos, nuliparidade ou primeira gravidez acima dos 30 anos de idade, o genótipo AA aumentou 4 vezes o risco (OR=4,0) quando comparado ao genótipo de mulheres contendo o alelo G e primeira gravidez antes dos 29 anos de idade. Wedrén et al.<sup>40</sup> (B) avaliaram polimorfismo do RE $\alpha$  no íntron 1 (PvuII e XbaI) e no éxon 4 (C975→G) e câncer de

mama, obtiveram resultados positivos somente na união desses polimorfismos em mulheres obesas com câncer ductal. Haplótipos XbaI e C975→G (OR=1,48), coincidindo com o resultado correspondente ao haplótipo PvuII e C975→G; (OR=1,59).

Estudando a influência do RE $\alpha$  e terapia hormonal na densidade mamográfica (fator de risco independente para câncer de mama), van Duijnhoven et al.<sup>30</sup> (A) relataram a associação entre o aumento da densidade mamária e presença do genótipo RE $\alpha$ -397 (OR=2,24), em mulheres usuárias de terapia hormonal. Nesse mesmo sentido, Ramos et al.<sup>35</sup> (B), investigando a distribuição genotípica do polimorfismo XbaI em mulheres com mamas densas, verificaram que mulheres com dois alelos mutados (homozigoto mutado) apresentavam cerca de 2,5 vezes mais chances de terem mamas densas, quando comparadas àquelas com um ou dois alelos normais para esse polimorfismo (OR=2,34). Crandall et al.<sup>29</sup> (A) também associaram densidade mamográfica positivamente à polimorfismos no gene RE $\alpha$ .

González-Mancha et al.<sup>27</sup> (B) analisaram a presença da variante PvuII em 444 mulheres com câncer de mama e 704

**Tabela 1** - Estudos de associação dos polimorfismo RE $\alpha$ -PvuII 397 T/C com câncer de mama e/ou com fatores de risco para a doença

Genótipo	Alelo	População	Tipo e tamanho do estudo	Associação	OR/RR	Referência
RE $\alpha$ – PvuII 397 T/C	TT	Americana pré e pós-menopausa	Somente Casos/Caso-controle 257/140	Diagnóstico em mulheres mais jovens		Yaich et al. <sup>23</sup> (B)
	TT	Shangai, chinesa	Caso/controle 1.069/1.166	↑ risco para câncer de mama	OR=1,4; IC95% 1,1–1,8 p=0,042	Cai et al. <sup>24</sup> (B)
	TT	Holandesa, caucasiana	Caso/controle 380/422	↑ risco para câncer de mama	RR=1,5 IC95% 0,94–2,42	Onland-Moret, van Gils e Roest <sup>25</sup> (B)
	TT	Chinesa 2 a 55 anos	Caso/controle 259/278	↑risco de câncer de mama em mulheres com história familiar positiva	OR=3,04; IC95% 0,73–12,67	Shen et al. <sup>26</sup> (B)
	TT	Espanhola 26 a 86 anos	Caso/controle 444/704	↑ de risco de câncer de mama em mulheres com história familiar positiva	OR=3,81; IC95% 1,25–11,6	Gonzalez-Mancha et al. <sup>27</sup> (B)
	TT	Holandesa 55 anos ou mais	Caso/controle 190/3.513	↑ de risco de câncer de mama em mulheres após a menopausa	OR=1,4; IC95% 0,8–2,2	González-Zuloeta Ladd et al. <sup>28</sup> (B)
	TT	Americanas, perimenopausa 42 a 52 anos	Cohort longitudinal 451	↑Maior densidade mamográfica em mulheres brancas	7,0%; p=0,01	Crandall et al. <sup>29</sup> (A)
	TT/TC	Holandesa e inglesa, após menopausa	Populacional Cohort prospectivo Caso/controle (795 com TH/781 sem TH)	↑ Maior densidade mamográfica somente em usuárias de TRH	2,24% p<0,01	van Duijnhoven et al. <sup>30</sup> (A)
	TC	Holandesa	Caso/controle 380/422	↑ risco para câncer de mama	OR=1,14; IC95% 1,00–1,32	Onland-Moret, van Gils e Roest <sup>25</sup> (B)
	TC	Chinesa 25 a 55 anos	Caso/controle 259/278	↑ risco para câncer de mama ( com história familiar)	OR=2,46; IC95% 0,61–9,88	Shen et al. <sup>26</sup> (B)
	CC	Shangai, chinesa 22 a 64 anos	Populacional Cohort prospectivo 1.459 casos	Expressão RE negativa; pior prognóstico para câncer de mama	OR=3,30; IC95% 1,42–7,69	Boyapatti et al. <sup>31</sup> (B)
	CC	Holandesa e inglesa, pós-menopausa	Populacional Cohort prospectivo caso/controle (795/781)	Densidade mamográfica sem alterações em usuária de TH	0,90% p=0,47	van Duijnhoven et al. <sup>30</sup> (A)

OR: Odds Ratio; RR: risco relativo; TH: terapia hormonal; TRH: terapia de reposição hormonal; RE: receptor de estrógeno; IC95%: intervalo de confiança de 95%

controles; na genotipagem, encontraram significativa representação do alelo T entre os casos com antecedentes familiares de câncer, em comparação com os controles (0,53 e 0,65, respectivamente). Desta maneira, a atribuição do polimorfismo Pvull foi estatisticamente significativa entre casos de câncer familiar (OR=3,81). Por outro lado, Dunning et al.<sup>38</sup> (A), em revisão sistemática de estudos caso-controle notaram que não houve associação significativa entre SNP Xbal e Pvull e câncer de mama ( $p=0,06$  e  $p=0,36$  respectivamente), porém ressaltaram que a relação entre SNP de tais genes e risco de câncer de mama poderia ser diferente entre mulheres estratificadas

com base em seus níveis estrogênicos e idade, o que não foi considerado pelos autores.

Shen et al.<sup>26</sup> (B) demonstraram que pode existir combinação funcional dos alelos. Com o objetivo de avaliar se a suscetibilidade dos genótipos RE $\alpha$  Xbal, RE $\alpha$  Pvull, CYP1A1 MspI tinham efeitos somatórios para o risco de câncer de mama, os autores estudaram conjuntamente esses três haplótipos. Seus resultados mostraram que a combinação das variantes alélicas dos três locos aumentou o risco de câncer de mama ainda mais (OR=8,07).

Ladd et al.<sup>28</sup> (B) analisaram 3.893 mulheres após a menopausa, registrando aumento não significativo de câncer de mama apenas

**Tabela 2** - Estudos de associação do polimorfismo ER $\alpha$ -351 Xbal A/G com câncer de mama e/ou com fatores de risco a doença

Genótipo	Alelo	População	Tipo e tamanho do estudo	Associação	OR/RR	Referência
RE $\alpha$ 351 Xbal A/G	AA	Norueguesa 27 a 94 anos	Caso/controlado 360/672	↑ risco para câncer de mama após menopausa	OR=2,02; IC95% 0,96–4,31	Andersen et al. <sup>32</sup> (B)
	AA	Coreana	Caso/controlado 205/205	↑ risco para câncer de mama	OR=2,38; IC95% 1,58–3,58	Shin et al. <sup>33</sup> (B)
	AA	Coreana	Caso/controlado 205/205	↑ risco para câncer de mama em nulíparas	RR= 4,0; IC95% 1,9–8,8	Shin et al. <sup>33</sup> (B)
	AA	Holandesa e inglesa, pós-menopausa	Cohort, prospectivo 791 com TH/ 781 sem TH	↑ densidade mamográfica em usuárias de TH	2,20% $p<0,01$	van Duijnhoven et al. <sup>30</sup> (A)
	AA	Chinesa		↑ risco para câncer de mama	OR=6,88; IC95% 0,80–59,15 $p=0,079$	Hu et al. <sup>34</sup> (B)
	AA	Chinesa 25 a 55 anos	Caso/controlado	↑ risco para câncer de mama; com história familiar positiva	OR=4,20; IC95% 0,65–27,28	Shen et al. <sup>26</sup> (B)
	AA	Holandesa, 55 anos ou mais	Caso/controlado 190/3.513	↑ risco para câncer de mama em mulheres após menopausa	OR=1,3; IC95% 0,7–2,2	González-Zuloeta Ladd et al. <sup>28</sup> (B)
	AA	Brasileira pós-menopausa	Prospectivo 120	↑ maior densidade mamária	OR=2,34; IC95% 1,06–5,16 $p=0,03$	Ramos et al. <sup>35</sup> (B)
		Canadense pré-menopausa Idade média de 48 anos	Populacional observacional 741	Não significativa associação com a densidade mamográfica	$p>0,05$	Dumas e Diorio <sup>36</sup> (B)
		Inglesa	Revisão sistemática de estudos caso controle	Diferença não significativa	$p=0,06$	Dunning et al. <sup>38</sup> (B)
AA	Paquistanesa 15 a 65 anos	Caso/controlado 100/100	↑ de risco de câncer de mama após a menopausa	AA 45% maior que GG $p<0,01$	Javed et al. <sup>39</sup> (B)	
Haplótipo CC Xbal- C975→G		Suecas, pós-menopausa	Caso/controlado 1.556/1.512	↑ de risco de Câncer de mama em mulheres após a menopausa e obesas	OR=1,48; IC95% 1,17–1,88	Wedrén et al. <sup>40</sup> (B)
	AG	Norueguesa 27 a 94 anos	Caso/controlado 360/672	↑ risco para câncer de mama	OR=2,00; IC95% 0,92–4,37	Andersen et al. <sup>32</sup> (B)
	GG	Americana, caucasiana maior que 65 anos	Caso/controlado 393/790	↓ risco para câncer de mama	OR=0,82; IC95% 0,68–1,00 $p=0,04$	Wang et al. <sup>41</sup> (B)
	GG	Holandesa e inglesa, pós- menopausa	Cohort prospectivo 795 com TH 781 sem TH	Densidade mamográfica sem alterações em usuária de TRH	0,65% $p=0,70$	van Duijnhoven et al. <sup>30</sup> (A)
	A	Chinesa	Caso/controlado 114/121	↑risco para câncer de mama	OR=1,4; IC95% 1,0–1,9	Hu et al. <sup>34</sup> (B)
	G	Coreana	Caso/controlado 205/205	↓ risco para câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas	RR=0,3; IC95% 0,1–0,5	Shin et al. <sup>33</sup> (B)

OR: Odds Ratio; RR: risco relativo; TH: terapia hormonal; TRH: terapia de reposição hormonal; RE: receptor de estrógeno; IC95%: intervalo de confiança de 95%

para PvuII (OR=1,2); ainda, justificaram este resultado pelo pequeno número de casos (190), o que conferiu poder baixo à pesquisa. Os autores avaliaram seus dados com aqueles da literatura, através de metanálise<sup>28</sup> (A) e não encontraram diferenças estatísticas entre os genótipos mutados e selvagens para ambos polimorfismos. Dumas e Diorio<sup>36</sup> (B) também não encontram diferenças significativas entre mulheres na pré-menopausa com polimorfismos do RE $\alpha$  (PvuII e XbaI) e densidade mamográfica ( $p>0,05$ ). Porém, as mesmas autoras, em revisão sistemática<sup>37</sup> (A) no ano de 2011, avaliaram estas variantes alélicas e densidade mamográfica, demonstrando que quando as mulheres são estratificadas para alto nível de estrogênio, apresentavam associação positiva. Esta observação pode, de fato, apontar que existe diferença de fatores que influenciam a densidade mamográfica em mulheres na pré e pós-menopausa.

Javed et al.<sup>39</sup> (B) em estudo caso-controle em 2011, combinaram os efeitos da idade da menopausa, polimorfismos XbaI e PvuII e a ocorrência de câncer de mama na população paquis-

tanesa e concluíram que o genótipo XbaI foi 45% maior nos casos de câncer de mama.

## Conclusões

As evidências mostram que fatores hormonais, em conjunto com fatores genéticos, podem aumentar a suscetibilidade individual para o câncer de mama. No entanto, é interessante observar que após estratificação para fatores já conhecidos, que levam à alta exposição ao estrogênio durante a vida (menarca precoce, nuliparidade, primeira gravidez após os 28 anos e menopausa tardia), observa-se aumento de risco principalmente em mulheres após a menopausa. Maior número de publicações se faz necessário para gerar conhecimento sobre a frequência de polimorfismos regional. Programas populacionais com identificação do perfil genético de risco para o câncer de mama poderão fornecer dados para evitar-se exposição a estrogênios exógenos.

## Leituras suplementares

1. WHO, 2012 [cited 2012 Mar]. Available from: <http://www.who.int/cancer/nccp/en/>
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). [cited 2012] Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
3. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BAJ, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):843-54.
4. Lizard-Nacol S, Coudert B, Colosetti P, Riedinger JM, Fargeot P, Brunet-Lecomte P. Glutathione S-transferase M1 null genotype: lack of association with tumour characteristics and survival in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res.* 1999;1(1):81-7.
5. Peto J, Easton DF, Matthews FE, Ford D, Swerdlow AJ. Cancer mortality in relatives of women with breast cancer: the OPCS study. *Office of Population Censuses and Surveys. Int J Cancer.* 1996;65(3):273-83.
6. Wu PE, Shen CY. 'Hide-then-hit' to explain the importance of genotypic polymorphism of DNA repair gene in determining susceptibility to cancer. *J Mol Cell Biol.* 2011;3(1):59-65.
7. Nussbaum RL, McLnnes RR, Willard HF. Genômica e genética do câncer. In: Nussbaum RL, McLnnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson – Genética Médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2008. p. 390.
8. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell.* 1991;64(2):235-48.
9. Pharoah PDP, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358(26):2796-803.
10. Garcia-Closas M, Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status. *Clin Cancer Res.* 2008;14(24): 8000-9.
11. MadaK-Erdogan Z, Kieser JK, Kim SH, Komm B, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen S. Nuclear and extranuclear pathway inputs in the regulation of global gene expression by estrogen receptors. *Mol Endocrinol.* 2008;22(9):2116-27.
12. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Kelsey KT, Hunter DJ. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res.* 1999;59(5):1015-20.
13. Allred DC, Brown P, Medina D. The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(6):240-5.
14. Zuppan P, Hall JM, Ponglikitmongkol M, King MC. Possible linkage of the estrogen receptor gene to breast cancer in a family with late-onset disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48(6):1065-8.
15. Ding SL, Yu JC, Chen ST, Hsu HM, Ho JY, et al. Diverse associations between ESR $\alpha$  polymorphism and breast cancer development and progression. *Clin Cancer Res.* 2010;16(13):3473-84.
16. Stacey SN, Sulen P, Zanon C, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Helgason A, et al. Ancestry-Shift Refinement Mapping of the C6orf97-ESR1 Breast Cancer Susceptibility Locus. *PLoS Genet.* 2010;6(7):e1001029.
17. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabro A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen Receptor Gene Polymorphisms and the Genetics of Osteoporosis: A HuGE Review. *Am J Epidemiol.* 2005;161(4):307-20.
18. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology.* 1999;140(12):5566-78.
19. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature.* 2007;447(7148):1087-93.
20. Massart F, Reginster JY, Brandi ML. Genetics of menopause-associated diseases. *Maturitas.* 2001;40(2):103-16.
21. Brandi ML, Bercherini L, Gennari L, Racchi M, Bianchetti A, Nacmias B, et al. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;265(2):335-8.
22. Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. *Mol Carcinog.* 2003;37(4):202-8.
23. Yach L, Dupont WD, Cavener DR, Parl FF. Analysis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. *Cancer Res.* 1992;52(1):77-83.
24. Cai Q, Gao YT, Wen W, Shu XO, Jin F, Smith J, et al. Association of Breast Cancer Risk with a GT Dinucleotide Repeat Polymorphism upstream of the Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene. *Cancer Res.* 2003;63(18):5727-30.
25. Onland – Moret NC, van Gils CH, Roest M. The estrogen receptor alpha gene and breast cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2005;16(10):1195-202.
26. Shen Y, Li DK, Wu J, Zhang Z, Gao E. Joint effects of the Cyp1A1 MspI, ER $\alpha$  PvuII, and ER $\alpha$ XbaI polymorphisms on the risk of breast cancer: results from a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):342-47.
27. González-Mancha R, Galán JJ, Crespo C, Iglesias Pérez LI, González-Perez A, et al. Analysis of the ERalpha germline PvuII marker in breast cancer risk. *Med Sci Monit.* 2008;14(3):CR136-43.
28. González-Zuloeta Ladd AM, Vásquez AA, Rivadeneira F, Siemes C, Hofman A, Stricker BH, et al. Estrogen receptor  $\alpha$  polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):415-9.

29. Crandall CJ, Sehl ME, Crawford SL, Gold EB, Habel LA, Butler LM, et al. Sex steroid metabolism polymorphisms and mammographic density in pre- and early perimenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2009;11(4):R51.
30. van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Warren RM, Bingham SA, Uitterlinden AG, van Noord PAH, et al. Influence of estrogen receptor alpha and progesterone receptor polymorphisms on the effects of hormone therapy on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(3):462-7.
31. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Cai Q, Smith JR, Wen W, et al. Polymorphisms in ER $\alpha$  gene interact with estrogen receptor status in breast cancer survival. *Clin Cancer Res.* 2005;11(3):1093-8.
32. Andersen TI, Heimdal KR, Skrede M, Tveit K, Berg K, Børresen AL. Oestrogen receptor (ESR) polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Hum Gen.* 1994;94(6):665-70.
33. Shin A, Kang D, Nishio H, Lee MJ, Park KS, Kim SU, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80(1):127-31.
34. Hu Z, Song CG, Lu JS, Luo JM, Shen ZZ, Huang W, et al. A multigenic study on breast cancer risk associated with genetic polymorphisms of ER alpha, COMT and CYP19 gene in BRCA1/2 negative Shanghai women with early onset breast cancer or affected relatives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007;133(12):969-78.
35. Ramos EHM, Martinelli S, Silva I, Nazário A, Facina G, Costa A, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and breast density in postmenopausal women. *Climacteric.* 2009;12(6):490-501.
36. Dumas I, Diorio C. Polymorphisms in genes involved in the estrogen pathway and mammographic density. *BMC Cancer.* 2010;10:636.
37. Dumas I, Diorio C. Estrogen pathway polymorphisms and mammographic density. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4369-86.
38. Dunning AM, Healey CS, Baynes C, Maia, AT, Scollen S, Vega A, et al. Association of ESR1 gene tagging SNPs with breast cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2009;18(6):1131-9.
39. Javed S, Ali M, Sadia S, Aslam MA, Masood AI, Shaikh RS, et al. Combined effect of menopause age and genotype on occurrence of breast cancer risk in Pakistani population. *Maturitas.* 2011;69(4):377-82.
40. Wedrén S, Lovmar L, Humphreys K, Magnusson C, Melhus H, Syvänen AC, et al. Oestrogen receptor  $\alpha$  gene haplotype and postmenopausal breast cancer risk: a case control study. *Breast Cancer Res.* 2004;6(4):R437-49.
41. Wang J, Higuchi R, Modugno F, Li J, Umblas N, Lee J, et al. Estrogen receptor alpha haplotypes and breast cancer risk in older Caucasian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(2):273-80.
42. Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids.* 2000; 65:227-251.