

WELLERSON DE AGUIAR MIRANDA

**RISCO PARA CÂNCER DE MAMA SEGUNDO OS MODELOS DE GAIL,
CLAUS E A PRÓPRIA IMPRESSÃO DE MULHERES COM HISTÓRIA
FAMILIAR DE PRIMEIRO GRAU PARA CÂNCER MAMÁRIO**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO**

**UNICAMP
2004**

WELLERSON DE AGUIAR MIRANDA

**RISCO PARA CÂNCER DE MAMA SEGUNDO OS MODELOS DE GAIL,
CLAUS E A PRÓPRIA IMPRESSÃO DE MULHERES COM HISTÓRIA
FAMILIAR DE PRIMEIRO GRAU PARA CÂNCER MAMÁRIO**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

UNICAMP
2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M672r Miranda, Wellerson de Aguiar
 Risco para câncer de mama segundo os modelos de Gail,
 Claus e a própria impressão de mulheres com história familiar
 de primeiro grau para câncer mamário / Wellerson de Aguiar
 Miranda. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

 Orientadores : César Cabello dos Santos, Aarão Mendes
 Pinto Neto
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Câncer - mamas. 2. Susceptibilidade Doença Genética.
 3. Fatores de risco. I. César Cabello dos Santos. II. Aarão
 Mendes Pinto Neto. III. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: WELLERSON DE AGUIAR MIRANDA

Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Co-Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 20/08/2004

*“Não basta saber, é preferível saber aplicar.
Não é bastante querer, é preciso saber querer.”*

Goethe

Dedico este trabalho...

*A minha amada esposa **Denise**,
que sempre esteve presente ao meu lado,
me apoiando e incentivando ao longo desta jornada...*

*A meus filhos **Gabriel e Tiago**,
que mesmo sem ter a consciência plena das idas e vindas do papai,
sempre estiveram em meu coração e me revigoravam as forças quando, ao retornar,
era recebido com dois belos sorrisos e o nosso abraço de amigão!*

*A meus queridos pais, **Francelino e Lourdes**,
que me proporcionaram uma infância saudável, um crescer equilibrado,
e foram exemplo de dedicação à medicina sempre com os preceitos
da honestidade, da dignidade e dos valores cristãos presentes.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos, meu amigo, meu padrinho, meu orientador, obrigado pelas ricas idéias, pelo apoio, pela paciência e pela dedicação a sua condição de mestre.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pela presença e pelas disponibilidades constantes nessa jornada. Obrigado por seu apoio, pelas conversas informais, por sua amizade.

Aos professores do curso de pós-graduação: Profa Dra. Lúcia Helena Paiva, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, Prof. Dr. Belmiro Gonçalves, Profa. Dra. Sophie Françoise M. Derchain, Prof. Dr. Luis Carlos Zeferino, Profa. Dra. Ellen Hardy, Prof. Dr. Carlos Alberto Petta, Profa. Dra. Rosa Inês Costa Pereira e os demais, pelo incentivo e pelas orientações ao longo do curso.

Aos colegas da pós-graduação a lembrança eterna dos momentos de crescimento científico e agradáveis que tivemos a oportunidade de vivenciar juntos.

À Profa.Dra. Kazue Panetta (in memorian), pelo apoio a esta idéia desde o início, quando da assinatura do projeto de pesquisa.

À Profa.Dra. Sophie Françoise Maurissete Derchain, pelo apoio e pelo incentivo incondicionais à realização deste trabalho desde o início.

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli por tantos ensinamentos.

Aos professores doutores Sophie Françoise M. Derchain, Júlio Cesar Teixeira e Silval Fernando Cardoso Zabaglia, pelas importantes considerações e pela ajuda na qualificação desta tese.

À Profa.Dra. Eliana Amaral, por ter permitido a realização de algumas das entrevistas nos ambulatórios da obstetrícia e à enfermeira Zoraide F. P. Gregório, pela disposição e carinho no manejo com as nossas pacientes e por dispor sempre uma sala em ordem.

A todos os profissionais da Astec pela competência, pela eficiência e pelo profissionalismo com que trabalham, em especial às minhas amigas Sueli Chaves, Fernanda Atibaia Fraguas e Maria do Rosário R. Zullo.

Ao serviço de estatística do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism), meu agradecimento a Gislaine Ap Fonsechi Carvasan e Sirlei Siani Moraes, pela precisão dos cálculos, pela disposição sempre presente em sanar nossas dúvidas, pelo carinho com que sempre fomos atendidos.

À enfermeira Maida Degiovanni, pela incansável presença à frente do Ambulatório de Patologia Mamária do Caism-Unicamp e por eficiência e boa vontade ao assumir a convocação de cada uma das mulheres avaliadas neste estudo.

À secretária Sueli Regina Teixeira da Silveira, por sua sempre presente disposição em ajudar.

À secretária da pós-graduação, Margareth, minha admiração e agradecimento pela dedicação aos alunos da pós e eficiência na resolução de nossos problemas.

À secretária do setor de Oncologia, Nilvana, também por sua sempre presente dedicação e simpatia ao nos receber e pela disposição em trazer soluções.

Às mulheres que participaram desta pesquisa, o nosso eterno agradecimento por acreditarem em nós e por participarem diretamente na busca do conhecimento para uma melhor abordagem no tratamento do câncer de mama.

Aos amigos Sival Zabaglia, Aarão Mendes, Cesar Cabello, Carlos Eduardo Ferreira, Dona Nicinha, Tio Irany Vargas, tia Maia, Paulo, Daniela e vó Irene pelo apoio indireto mas fundamental para que pudesse manter as minhas idas e vindas ao longo da pesquisa.

À Sra. Mara Cabello, pelo sempre presente bom humor e simpatia com que me recebia em sua casa, pelos almoços e jantares ótimos que pudemos compartilhar ao longo dos dias de estudo.

Ao meu amigo Dr. Adair Pires Cabral Júnior, por sua amizade e pelos anos que trabalhamos juntos na Mastologia.

Às minhas irmãs, Érika, Valeska e Raissa, pelo apoio e pela torcida ao longo de minha formação médica, na pós-graduação e na vida.

Aos meus sobrinhos, Alyssa, Samuel, Rodolfo, Mariana e Luiza, por fazerem parte de nossas vidas.

Ao meu sogro e minha sogra, Ramiz e Dulce, minha eterna gratidão pelo apoio à realização de mais essa tarefa, pelo apoio às crianças nos momentos de minha ausência, pela compreensão nos momentos mais tensos... Vocês são meus segundos pais. Muito obrigado.

À minha secretária, Joseli pela força, e por conseguir ajeitar sempre a agenda do consultório, apesar das minhas contínuas viagens fora de hora a Campinas...

Mais uma vez agradeço a minha amada esposa pelo carinho, pela dedicação, pelo amor e pela compreensão nos momentos altos e mais difíceis desse período...

A Deus, enfim, meu muito obrigado pela presença contínua em minha vida... Por ter me abençoado ao longo desses dois anos e meio de estrada sem permitir que nenhum acidente grave me acontecesse, por me manter firme em meus propósitos, pela Luz, pela minha fé, por Sua benção e proteção ao longo de minha jornada.

A todos os funcionários do Caism-Unicamp, por me permitirem sentir “em casa” quando por aqui passo.

Enfim, a todos, eterna gratidão.

Sumário

<i>Símbolos, Siglas e Abreviaturas</i>	<i>x</i>
<i>Resumo</i>	<i>xi</i>
<i>Summary</i>	<i>xiii</i>
<i>1. Introdução</i>	<i>15</i>
<i>2. Objetivos</i>	<i>30</i>
2.1. Objetivo geral.....	30
2.2. Objetivos específicos.....	30
<i>3. Sujeitos e Métodos</i>	<i>32</i>
3.1. Desenho do Estudo	32
3.2. Tamanho da Amostra	32
3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos	32
3.3.1. Critérios de inclusão	33
3.3.2. Critérios de exclusão.....	33
3.4. Variáveis e Conceitos	33
3.5. Instrumentos para Coleta dos Dados	36
3.5.1. Coleta dos dados.....	36
3.6. Processamento dos Dados.....	37
3.7. Análise dos Dados.....	37
3.8. Aspectos Éticos	38
3.8.1. Consentimento livre e esclarecido	38
<i>4. Resultados</i>	<i>40</i>
4.1. Descrição da população	40
<i>5. Discussão</i>	<i>51</i>
<i>6. Conclusões</i>	<i>59</i>
<i>7. Referências Bibliográficas</i>	<i>60</i>
<i>8. Bibliografia de Normatizações</i>	<i>68</i>
<i>9. Anexos</i>	<i>69</i>
9.1. Anexo 1 – Texto explicativo.....	69
9.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados.....	71
9.3. Anexo 3 – Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
9.4. Anexo 4.....	75
9.5. Anexo 5.....	76
9.6. Anexo 6.....	77
9.7. Anexo 7.....	78
<i>10. Apêndice</i>	<i>81</i>
10.1. Apêndice 1	81
10.2. Apêndice 2	82

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AFBM	Alteração Funcional Benigna da Mama
Atac	Arimidex versus Tamoxifen Alone or in Combination
Caism	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DTG	Departamento de Tocoginecologia
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and Drugs Administration
HC	Hospital de Clínicas
Ibis	International Breast Cancer Intervention Study
More	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
RA	Risco absoluto
RR	Risco relativo
SERMs	Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio
Star	Study of Tamoxifen and Raloxifene
TRE	Terapia de Reposição Estrogênica
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
WHI	Women's Health Initiative

Resumo

Objetivo: Correlacionar o risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e da própria impressão de mulheres com história familiar de primeiro grau para câncer mamário. Além disso, avaliar o interesse dos médicos em detectar as mulheres de risco, bem como a posição destas mulheres sobre o uso de TRH, a realização da auto-palpação e da mamografia. **Sujeitos e métodos:** Foi realizado um estudo de corte transversal, no qual se estudou 105 mulheres parentes de primeiro grau de pacientes já acompanhadas no Ambulatório de Patologia Mamária do Caism Unicamp com diagnóstico de câncer mamário. As mulheres admitidas foram entrevistadas por meio de um questionário com informações sobre a sua própria impressão de risco para o câncer mamário, assim como dados referentes ao uso de TRH, realização de mamografia e atenção médica ao risco. A partir do mesmo, foram colhidos dados necessários para os cálculos dos valores de GAIL e CLAUS. Para estudar a associação de variáveis categóricas com o risco GAIL, utilizou-se o teste exato de Fisher e para estudar a associação com o risco presumido, o teste Qui-quadrado com correção de Yates. Para avaliar a correlação entre os valores de GAIL e CLAUS utilizou-se o

coeficiente de correlação de Spearman. **Resultados:** Doze por cento das mulheres foram classificadas como de alto risco para desenvolvimento de câncer de mama, de acordo com GAIL. Não observamos correlação de risco entre os valores de GAIL e CLAUS ($r=0,03$), nem com o risco presumido pelas mulheres: 86% que se imaginavam de alto risco, têm, segundo GAIL, um risco moderado, e, 20% das que se imaginavam de baixo risco têm, segundo GAIL, um risco alto ($p=0,58$). Sessenta e dois por cento das mulheres de alto risco, de acordo com GAIL, não se sentem seguras em relação à TRH. Oitenta por cento das mulheres de alto risco, 73% das de risco moderado e 73% das de risco baixo segundo o risco presumido, fazem auto-palpação. Oitenta e cinco por cento das mulheres de alto risco, segundo GAIL, haviam sido submetidas a mamografia prévia, e 50% das mulheres de risco moderado não haviam realizado mamografia prévia ($p=0,03$). O estudo de GAIL mostra que 23% das mulheres de alto risco e 53% das de risco moderado, referiram nunca terem sido questionadas sobre seus antecedentes familiares pelos médicos. **Conclusões:** Cerca de 12% das mulheres foram consideradas de alto risco segundo GAIL. Os valores de risco baseados nos modelos de GAIL, CLAUS e o presumido pelas mulheres não se correlacionaram. As mulheres não se sentem seguras com o uso de TRH. Fazem auto-palpação rotineira e metade delas já foram submetidas à mamografia. Cinquenta por cento dessas mulheres referiram que nunca haviam sido questionadas sobre seus antecedentes familiares pelos médicos.

Summary

Objective: To correlate the breast cancer risk according to the GAIL and CLAUS models and the own impression of women with first-degree relatives to this illness. In addition to evaluate the medical interest in detecting the high-risk women to breast cancer, to evaluate the opinion of these women about hormone replacement therapy, the self-breast examination and if they have been undergone to mammograms. **Subjects and methods:** It was done a cross sectional study to evaluate relatives of women with breast cancer diagnosis and already followed in the Caism-Unicamp at the breast unit. The researcher interviewed the admitted women and data used in the GAIL and CLAUS models were collected. Questions about their own impression of the risk about breast cancer, their opinion about HRT, mammograms and medical aid about investigating their risks. To study the relations among categorical variables and GAIL model data the Fisher exact test was used, and to evaluate the relations among the imaginary risk the qui-square test with Yates correction was used. To correlate the risk models it was used the Spearman correlating index. **Results:** Twelve per cent of the women are high risk to developing breast cancer according to the GAIL model. No correlations

among the GAIL and CLAUS models were observed ($r=0.03$) neither the own impression: 86% that thought being in high risk were according to GAIL model in moderate risk, and 20% that thought in low risk were in high risk, according to GAIL model ($p=0,58$). Sixty two per cent of the high risk group, according to GAIL model agree that HRT is unsafe. Eight five per cent of the high risk group had done mammograms and 50% of the moderate risk group, both according to GAIL model, had never done mammograms before ($p=0.03$). Twenty three per cent of the high risk group and 53% of the moderate group, according to GAIL model, were never asked about their family history in breast cancer matters.

Conclusions: About twelve per cent of the women were considered high risk according to GAIL model. The risk values based on the GAIL and CLAUS models and the imaginary risk were not correlated. The women were not safe about using HRT, they did the self-breast examination e half of them have done mammograms. Half of this population refered that have never been asked by their family breast cancer history by a physician before.

1. Introdução

O carcinoma de mama é o câncer mais freqüente e a segunda causa de morte entre as mulheres no mundo. Estima-se 700 mil casos novos e 300 mil mortes anuais (PETO et al., 2000). No Brasil, a expectativa é de 41.610 novos casos, com 9.335 mortes (INCA, 2003). Isto faz com que esta doença seja um problema de saúde pública global, estabelecendo um grau significativo de preocupação para as mulheres e seus médicos (SAKORAFAS et al., 2002).

A busca do conhecimento de fatores que aumentam a probabilidade de a mulher ter um câncer de mama é fundamental para se tentar definir grupos de risco e, desta forma, modelos preventivos que possam ser particularizados. Com esta intenção o Conselho Norte Americano sobre Ciências da Saúde elaborou uma classificação geral que considera a idade, o antecedente pessoal de câncer de mama, os antecedentes familiares, a história de lesões proliferativas mamárias, os estrogênios endógenos e as radiações ionizantes como fatores de risco estabelecidos (MORGAN et al., 1998).

A idade é um fator de risco reconhecido como preponderante. Sabe-se que quanto maior a expectativa de vida, maior o risco para câncer de mama (LOVE, 1993). Outros estudos demonstraram que a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama durante a vida, em mulheres com expectativa de 80 anos, é de um para cada oito, ou de 12,5% (NCI, 1997).

A menarca precoce, a menopausa tardia, a nuliparidade e o primeiro parto após os 30 anos são fatores de risco para o câncer mamário provavelmente devido ao maior número de ciclos ovulatórios nas mulheres, tendo assim uma maior intensidade de ação dos estrógenos e da progesterona sobre a mama (ROCKHILL et al., 1998).

O antecedente de realização de biópsias mamárias prévias pode ter significado relevante no aumento do risco, se houver a presença de lesões proliferativas (aumento do risco relativo de 1,9) e enfermidades proliferativas com atipias (aumento do risco relativo de 5,3). Neste caso ainda, se associado ao antecedente familiar com parente de primeiro grau, esse risco se eleva para 8,9 (DUPONT e PAGE, 1985). O diagnóstico de carcinoma lobular *in situ*, (CLIS), ou neoplasia lobular em biópsia mamária prévia, aumenta este risco cerca de dez a 20 vezes (HAAGENSEN et al., 1978).

A irradiação ionizante é reconhecidamente um fator de risco para o câncer de mama. Dados expressivos foram observados nas mulheres que sobreviveram aos efeitos das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, com aumento

significativo da incidência de câncer de mama principalmente nas mulheres jovens à época da exposição (TOKUNAGA et al., 1987).

Em geral, o aumento no risco relativo de duas a três vezes tem sido associado com o antecedente familiar para câncer de mama (COLDITZ et al., 1993; CLAUSS et al., 1994). Este antecedente é hoje um fator de risco largamente aceito como de relevância não somente pelo seu valor isolado, como também pela importância em se determinar alterações genéticas familiares de mutação com herança autossômica dominante (HOSKINS et al., 1995). Para tal, devemos categorizar essas mulheres em grupos de risco de câncer familiar (risco moderado) e risco de câncer hereditário (alto risco). Critérios estabelecidos para alto risco incluem: dois ou mais membros de primeiro grau com diagnóstico de câncer mamário, diagnóstico antes dos 45 anos, história familiar de câncer de ovário, câncer de mama bilateral e câncer de mama masculino (HARTMANN et al., 1999).

Entretanto, mesmo tendo como definidos fatores de risco, cerca de 60% das mulheres com câncer de mama não os apresenta o que demonstra a necessidade de se continuar pesquisando a etiologia desta doença (OFFIT, 1998).

De acordo com GUI et al. (2001), as mulheres devem ser selecionadas para programas de triagem de câncer de mama com base em seu risco predito pelos antecedentes familiares. Um dos fatores principais quando da tentativa de se abordar adequadamente aspectos hereditários do câncer de mama é a colheita adequada e detalhada da história familiar (HOSKINS et al., 1995). O grau de parentesco, o número de membros afetados, a precocidade do aparecimento do

tumor e/ou se este for bilateral no parente afetado são dados relevantes que têm de ser considerados e devidamente anotados (REBBECK, 1999). A detecção de famílias de alto risco, principalmente as com alterações genéticas, seria útil ao menos inicialmente para se guiar uma prevenção mais específica e um seguimento rigoroso e mais eficaz (HOSKINS et al., 1995).

Segundo OFFIT (1998), outro problema foi como calcular entre as mulheres que apresentam alguma suscetibilidade epidemiológica, segundo o conhecimento vigente, os valores de risco pessoais e globais que são resultantes da associação entre os fatores de proteção e suscetibilidade. Provavelmente, DUPPONT e PAGE (1985) foram os primeiros a tentar estruturar um modelo de risco para o câncer de mama. Basearam-se no antecedente de biópsia mamária benigna associando-se o antecedente familiar de câncer de mama. Para isso, revisaram 10.366 espécimes de 3.303 mulheres seguidas por mais de 17 anos. Concluíram que a associação entre estes fatores é sinérgica quanto ao aumento de risco.

Posteriormente, na tentativa de se quantificar de forma mais clara esses riscos, foram criados modelos que servem na prática para determinar ações que ofereçam benefícios na prevenção primária ou secundária. Há pelo menos quatro modelos capazes de prever o risco para o desenvolvimento do câncer de mama, dos quais dois são mais utilizados: o modelo de GAIL e o modelo de CLAUS (VERONESI et al., 2002).

O modelo de GAIL foi desenvolvido a partir do *Breast Cancer Detection and demonstration Project - BCDDP* - um grande programa de triagem mamográfica

conduzido na década de 1970. Utiliza-se de variáveis como a idade da mulher na primeira consulta, o número de parentes de primeiro grau com câncer de mama, idade à menarca, idade ao nascimento do primeiro filho vivo e o número de biópsias mamárias prévias. Durante uma revisão mais recente realizada pelo *Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)*, incluiu-se também o diagnóstico histológico prévio de hiperplasia atípica. Este modelo é capaz de prever o risco cumulativo de se desenvolver câncer de mama a partir da idade atual até a idade de 90 anos (GAIL et al., 1989). Apesar de suas limitações e críticas, o modelo de GAIL é provavelmente o instrumento mais conhecido e usado como avaliação de risco, e é o único estatisticamente válido em vários estudos populacionais (MUNÓZ, 2001).

O modelo de CLAUS foi desenvolvido com base no estudo *Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)* e é usado para determinar o risco cumulativo em diversas faixas etárias, de acordo com o número de parentes de primeiro ou de segundo grau e a idade desses quando do diagnóstico do câncer de mama (CLAUSS et al., 1994).

Um terceiro modelo, o modelo Ford, é baseado em características da história pessoal e familiar com intuito de identificar a presença de alguma mutação genética na linhagem germinativa nos genes BRCA. (FORD et al., 1994).

E, finalmente, o quarto modelo, Tyrer-Cuzick, foi desenvolvido com base no estudo IBIS. Esse modelo lança mão de alguns dados epidemiológicos já utilizados pelos modelos anteriores e mais intensamente uma combinação da

história familiar detalhada, a exposição endógena ao estrogênio e a presença de hiperplasia atípica (AMIR et al., 2003).

Ao se determinar fatores de risco que aumentem a probabilidade do desenvolvimento do câncer mamário, torna-se imperiosa a discussão e o oferecimento de métodos eficazes no sentido de se prevenir a doença para essas mulheres. Muitas decisões médicas podem sofrer influências importantes e determinantes para o grupo de mulheres consideradas de alto risco. Decisões como: em que idade se iniciar a triagem mamográfica, se indicar ou não o uso do tamoxifen para prevenção do câncer de mama se oferecer a opção da mastectomia profilática e se deveria iniciar ou não algum esquema de terapia de reposição hormonal, deveriam ser tomadas com base nos fatores de risco avaliados e de acordo com a maior chance em relação à possibilidade futura de desenvolver o câncer de mama (HARTMANN et al., 1999; ARMSTRONG et al., 2000).

Avaliando a TRH como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama demonstrou-se, por meio de uma meta-análise, um risco relativo de 1,35 que aparece com cinco anos ou mais de reposição estrogênica (CGHFBC, 1997). Estudos observacionais já sugeriam que a reposição hormonal diminuía o risco para doenças coronarianas e osteoporose no entanto aumentavam o risco para câncer de mama em 30% a 40% (GRODSTEIN et al., 1997). Devido às reduções nos riscos para doenças cardiovasculares e osteoporose serem proporcionalmente maiores que o aumento do risco para o câncer de mama e, o risco de morrer de doenças cardiovasculares ser maior que o de morrer de

câncer de mama muitos autores concordavam que os benefícios da reposição hormonal superariam os riscos em muitas mulheres (COL et al., 1997).

Em maio de 2002, foi suspenso um braço do estudo *Women's Health Initiative (WHI)*, que avaliava o esquema estroprogestivo de TRH estrógenos conjugados (ECE 0,625mg) associados a acetato de medroxiprogesterona (AMP 2,5mg) combinados e contínuos pelo fato de os limites de segurança em relação ao câncer de mama terem sido ultrapassados (RR= 1,26) (WHI, 2002). A interrupção desta parte do estudo causou polêmica no meio médico internacional e na mídia alastrando incertezas diante da utilização ou não da TRH. Recentemente um estudo inglês foi publicado apresentando um aumento de risco para câncer de mama após a utilização de vários esquemas de reposição hormonal estrogênio isoladamente, tibolona ou estrogênio associado a progesterona com riscos relativos de 1,3; 1,45 e 2,0, respectivamente (BERAL e MWS, 2003).

A análise dos riscos e dos benefícios da TRH para as mulheres com aumento significativo no risco para o câncer de mama deverá mudar. Análises de decisão sugerem que o benefício da reposição hormonal cai à medida que cresce o risco individual para o desenvolvimento do câncer de mama (COL et al., 1999).

Não se sabe ao certo se mulheres com risco estabelecido para câncer de mama poderiam usar com segurança a TRH. DUPPONT e PAGE (1985) estudaram retrospectivamente o risco de câncer de mama em mulheres com antecedente pessoal de hiperplasias de mama associadas a antecedente familiar para câncer de

mama que fizeram uso de TRH. Não observaram um aumento de risco no entanto, esta evidência não estabelece segurança para o uso de TRH nestas mulheres.

Paralelamente, a prevenção secundária por meio do diagnóstico precoce no intuito de aumento da chance de cura e tratamento com menor morbidade tem sido amplamente estudada. A mamografia tem papel bem estabelecido como principal método de detecção precoce do câncer de mama (TABAR, 1991). Mulheres acima de 50 anos submetidas a rastreamento mamográfico apresentaram uma redução da mortalidade por câncer de mama de cerca de um terço (KERLIKOWSKIE et al., 1995). A discussão em torno do custo-benefício para o rastreamento anual para as mulheres entre 40 e 49 anos existe principalmente pelo fato de que o padrão de densidade mamográfica é maior nessa faixa etária o que prejudicaria a possibilidade do diagnóstico precoce e a conseqüente diminuição na redução da mortalidade (HENDRICK et al., 1997). Além disso, a mamografia também foi reconhecida como identificador de mulheres de risco. As mulheres com densidade mamográfica aumentada em 25% ou mais da área das mamas são caracterizadas como portadoras de mamas com alta influência estrogênica e, com isso, provavelmente, com risco aumentado para desenvolverem câncer de mama (WOLFE, 1976).

No que tange à questão da prevenção primária, no grupo de mulheres de alto risco, têm-se as opções de oferecer a quimioprevenção ou as cirurgias profiláticas mastectomia e ooforectomia (HARTMANN et al., 1999; EVANS, 2003).

Quanto à quimioprevenção primária, o uso do tamoxifeno, um SERM (modulador seletivo dos receptores de estrogênio) tem sido considerado, sendo a única droga aprovada pelo FDA para uso com essa finalidade em mulheres de alto risco para o câncer de mama (GOSS e STRASSER-WEIPPI, 2004).

O “*Breast Câncer Prevention Trial* do “*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1)* comparou o uso de tamoxifeno com placebo e demonstrou uma redução de 49% no índice de câncer de mama invasor e, 50% no índice de carcinoma *in situ* entre mulheres com risco predito para cinco anos maior ou igual a 1,7%, estimado pelo método de GAIL (FISHER et al., 1998). No estudo Inglês *the Royal Marsden Hospital Breast Cancer Prevention Trial*, onde se recrutou mulheres com alto risco para câncer de mama e que fizeram uso de 20mg/dia de tamoxifeno comparado com placebo por um período de oito anos, não se conseguiu demonstrar sua ação como agente efetivo de quimioprevenção (POWLES et al., 1998).

Da mesma forma, no *the Italian Breast Cancer Prevention Study* onde foram recrutadas 5.408 mulheres histerectomizadas aleatorizadas entre o uso de 20mg/dia de tamoxifen e o uso de placebo, também não demonstrou eficácia do tamoxifeno como agente de prevenção primária do câncer de mama. Neste estudo cerca de 48% das mulheres haviam sido submetidas à ooforectomia bilateral na pré-menopausa, sendo isso um fator de redução de risco (VERONESI et al., 1998).

O estudo *IBIS* onde foram recrutadas 7.152 mulheres com alto risco para câncer de mama e seguidas por 5 anos, foi estruturado para investigar o uso do

tamoxifeno nessas mulheres. Obteve-se uma redução de 32% no risco relativo para tumores invasivos e não invasivos (CUZICK, 2002).

Novos *SERMs* vêm sendo estudados. No estudo More (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), observou-se uma redução maior na incidência de câncer de mama do que o observado com o tamoxifeno em estudos anteriores embora o estudo tenha sido planejado para avaliar o efeito do raloxifeno na osteoporose (CUMMINGS et al., 1999). Com o objetivo de comparar a eficácia na prevenção entre o tamoxifeno e o raloxifeno está sendo conduzido o estudo *STAR* (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*) nos Estados Unidos iniciado em 1999, envolvendo 22 mil mulheres de alto risco e na pós-menopausa cujos resultados são aguardados com grande interesse (CUZICK et al., 2003).

Ainda dentro da quimioprevenção primária, uma classe de drogas que atua sistematicamente inibindo a síntese de estrogênio nos tecidos periféricos, os chamados Inibidores da Aromatase, também vêm sendo estudados. O anastrozol um potente inibidor não esteroideal da aromatase, altamente seletivo, é bem tolerado e eficaz no tratamento do câncer de mama avançado (NABHOLTZ et al., 1999). O anastrozol não possui atividade agonista, nem estrogênica, nem progesterônica, nem androgênica e, em mulheres na pós-menopausa, a dose diária de 1mg por via oral produz uma diminuição na produção de estradiol em torno de 80% (GEISLER et al., 1996).

Estudos recentes do anastrozol em uso em primeira linha de tratamento para doença avançada sugerem que ele é tão bom quanto e, possivelmente,

superior ao tamoxifeno (NABHOLTZ et al., 1999). Um grande estudo, *Atac (Arimidex versus Tamoxifen Alone or in Combination)*, está avaliando atualmente o papel do anastrozol e do tamoxifeno isoladamente como adjuvante para câncer de mama inicial. O braço do estudo que avaliava o uso das duas drogas em combinação foi abandonado por não ter demonstrado vantagens dessa combinação sobre o uso isolado do tamoxifeno (CUZICK et al., 2003). O estudo *IBIS II*, iniciado há um ano, avalia a estratégia de quimioprevenção primária em relação ao câncer de mama comparando os efeitos preventivos do uso de tamoxifeno ou de anastrozol em mulheres com risco aumentado para câncer de mama e na pós-menopausa (GOSS e STRASSER-WEIPPI, 2004).

Uma outra estratégia com a finalidade da prevenção primária do câncer de mama é a mastectomia profilática. Um estudo de coorte retrospectivo com análise de 639 mulheres de alto risco para câncer de mama submetidas a mastectomia profilática reduziu a incidência e o número de mortes por câncer de mama em mais de 90% (HARTMANN et al., 1999). Os autores enfatizam ainda dois aspectos importantes referentes à indicação da mastectomia profilática. O primeiro é a longa duração do efeito protetor que no estudo perdurou por todo o seguimento médio de 14 anos. O segundo diz respeito a decisão clínica rotineira, em que o benefício da redução da incidência do câncer de mama deve ser contrabalançado com outros fatores como a necessidade de reconstrução mamária, o efeito psíquico da cirurgia na imagem corporal e sexualidade da mulher e a irreversibilidade da decisão.

A ooforectomia profilática incluindo a remoção das tubas uterinas, tem sido realizada em mulheres que apresentam mutações nos genes considerados com suscetibilidade para o câncer de mama (BRCA-1 e BRCA-2) com a finalidade não apenas de se diminuir o risco de câncer de ovário, como também diminuir em cerca de 50% o risco de se desenvolver o câncer de mama (EVANS, 2003).

A melhora da habilidade em se predizer o risco para o desenvolvimento do câncer de mama baseado em fatores hereditários e não- hereditários e a identificação de mulheres de moderado e alto risco baseado em dados familiares e em análises genéticas vem a contribuir na indicação da realização das cirurgias profiláticas na população de alto risco (HARTMANN et al., 1999).

De acordo com os antecedentes familiares, o câncer de mama é definido clinicamente como esporádico, familiar ou hereditário. O câncer esporádico caracteriza-se como sendo um caso isolado e não aparecendo em pelo menos duas gerações. Já o câncer familiar caracteriza-se pelo aparecimento de casos na família em membros de primeiro e/ou segundo graus sem o padrão de comportamento da transmissão autossômica dominante de linhagem germinativa – comportamento mendeliano – o que é a definição do câncer hereditário (HARTMANN et al., 1999).

A base genética do câncer de mama familiar está se tornando cada vez mais clara. O gene BRCA-1 relacionado com a hereditariedade foi isolado e clonado por pesquisadores pela primeira vez em 1994 (FUTREAL et al., 1994; MIKI et al., 1994). Este gene está localizado no braço longo do cromossomo 17. O gene BRCA-2 localizado no cromossomo 13, foi clonado em 1995 (WOOSTER et al., 1995).

Acredita-se que a detecção de mutações em células germinativas, de mulheres com história familiar de câncer de mama torna mais apropriada a possibilidade de se selecionar grupos de alto risco hereditário (FRANK e CRITCHFIELD, 2001).

Os testes para detecção de mutação nos genes BRCA-1 e BRCA-2 podem ser importantes na predição do alto risco para câncer de mama em duas circunstâncias principais. Na primeira em famílias com conhecida mutação no gene BRCA-1 ou BRCA-2 os testes genéticos podem separar mulheres que são carreadoras de uma mutação familiar (com risco aumentado para desenvolvimento de câncer de mama durante a vida de 60% a 85%) das que não o são. As mulheres com o teste negativo têm o mesmo risco de uma mulher sem história familiar para câncer mamário. E, na segunda, em famílias que têm fatores de risco para carrear mutações no BRCA e não o sabem, testes genéticos podem identificar tais mutações. Essas mulheres também têm o risco para a vida toda aumentado em 60% a 85%. Entretanto, mulheres dessas famílias com testes negativos para mutações no BRCA permanecem com o risco alto devido à história familiar para câncer mamário (ARMSTRONG et al., 2000). Estima-se que 30% a 70% dos casos de câncer de mama e cerca de 90% de câncer de ovário hereditário sejam devidos às mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2 (OFFIT, 1998).

É também importante o fato de que o câncer de mama hereditário ocorre em uma idade mais jovem que os cânceres esporádicos. Enquanto as mulheres de uma maneira geral, têm apenas 2% de chance de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos, uma mulher com mutação nos genes BRCA- 1 ou

BRCA-2 têm de 33% a 50% de chance de desenvolvê-lo(EASTON et al., 1995; STRUEWING et al., 1997).

Além do mais, é interessante salientar que muitas mulheres com antecedente familiar para câncer de mama atribuem-se riscos maiores do que realmente têm. A investigação do risco cumulativo individual ou perfil de risco por vezes pode mostrar que boa parte das pessoas, mesmo com parentes com câncer de mama, possuem um risco de desenvolvê-lo semelhante ao observado na população geral, podendo contribuir assim diretamente para diminuir o nível de ansiedade e da “cancerofobia” que esta marca familiar pode causar (MENKE et al., 2000; BUXTON et al, 2003).

Serviços de aconselhamento genético são estruturados para educar e informar indivíduos portadores de neoplasias malignas ou com risco de contraí-la, a fim de que sejam capazes de compreender a natureza genética da doença, sua forma de transmissão e as opções existentes para sua prevenção e tratamento (HARPER, 1998). MENKE et al. 2000) consideram a consulta de aconselhamento genético uma forma eficaz de esclarecimento e suporte emocional sobre as questões envolvidas com os riscos individuais (reais e imaginários) para o desenvolvimento de câncer de mama.

Desta forma antes de se estabelecer propostas de prevenção primária e secundária é importante detectar qual o risco estimado dos indivíduos e qual a forma mais adequada de se detectar este risco. Ao mesmo tempo ao conhecer

a impressão pessoal sobre o seu risco individualmente poderemos avaliar a aderência aos programas de prevenção.

Os modelos existem porém muitas vezes os resultados dos cálculos de risco individuais são díspares podendo um ou outro subestimarem ou superestimarem esses valores.

Então na tentativa de avaliarmos qual modelo utilizar numa população com antecedente familiar de primeiro grau para câncer de mama o quanto alguns fatores epidemiológicos poderiam influenciar a percepção de risco individual e para correlacionar essas estimativas de risco, realizou-se este estudo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Correlacionar os valores de risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e o risco presumido em mulheres com antecedente familiar de primeiro grau para esta doença. Ao mesmo tempo, avaliar aspectos relacionados ao uso de TRH e prevenção secundária do câncer de mama nesta população.

2.2. Objetivos específicos

- Calcular a frequência de mulheres com alto risco para câncer de mama.

- Correlacionar entre si os valores de risco segundo:
 - modelo de GAIL;
 - modelo de CLAUS;
 - risco presumido.

- Avaliar a impressão pessoal sobre a TRH:
 - segundo o risco relativo de GAIL;
 - segundo o risco presumido.

- Descrever a frequência de realização de mamografias.

- Descrever a frequência de mulheres que foram questionadas previamente por um médico sobre o seu antecedente familiar.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de corte transversal.

3.2. Tamanho da Amostra

Foram selecionadas 105 mulheres, todas com pelo menos um parente de primeiro grau com câncer de mama, atendidas no ambulatório de mama no período de abril a setembro de 2003.

3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos

Mulheres atendidas no Ambulatório de Patologia Mamária do Caism/Unicamp com diagnóstico de câncer mamário foram levadas, na pós-consulta, até uma sala, onde foi lido um texto explicativo (Anexo 1) sobre a importância da história familiar como fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama. A partir dessas mulheres, convocou-se uma parente de primeiro grau para uma entrevista

única no período de abril a setembro de 2003. Ao responderem este questionário (Anexo 2), estas parentes foram então orientadas pelo pesquisador sobre os critérios de seleção e de inclusão necessários e as que aceitaram participar do estudo foram incluídas.

3.3.1. Critérios de inclusão

- idade acima de 20 anos.

3.3.2. Critérios de exclusão

- antecedente pessoal de carcinoma de mama;
- membro da família já incluído no estudo.

3.4. Variáveis e Conceitos

- **Idade** - idade referida pela paciente na entrevista: medida em anos.
- **Raça** - raça referida pela paciente.
- **Idade do primeiro filho** - idade quando do parto do primeiro filho referida pela paciente: medida em anos.
- **Idade à menarca** - idade quando apresentou a primeira menstruação referida pela paciente: medida em anos.
- **Estado de menopausa** - avaliação do estado menstrual pelo pesquisador, de acordo com história menstrual referida pela paciente: sim, não.

- **Antecedente familiar de segundo grau** - presença de câncer de mama na(s) avó(s) e/ou tia(s) e/ou prima(s) referida pela paciente na entrevista:
 - a) sim
 - b) não

- **Número de biópsias prévias** - número de biópsias nas mamas realizadas previamente na paciente, quantificadas numericamente.

- **Risco presumido para câncer de mama** - Probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama segundo a expectativa referida pela paciente, durante a entrevista como: alta, média, baixa.

- **Risco estimado para câncer de mama** - Probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama, avaliado através do cálculo do risco relativo segundo o *score* de GAIL:
 - Baixo: $RR \leq 2$
 - Moderado: $RR > 2 < 4$
 - Alto: $RR \geq 4$ (LILIENTFIELD e STOLLEY, 1994)

- **Uso de TRH** - Utilização de qualquer esquema de reposição hormonal referido pela mulher na entrevista:
 - a) sim
 - b) não

- **Impressão pessoal sobre o risco do uso de TRH** - Opinião da mulher sobre a utilização da reposição hormonal em relação ao aumento de risco para câncer de mama avaliado como:
 - a) sim
 - b) não

- c) um pouco
 - d) não sabe
- **Impressão pessoal sobre a segurança em relação ao uso de TRH** - Opinião da mulher em relação à segurança na utilização da reposição hormonal, avaliado como:
- a) sim
 - b) não
 - c) não sabe
- **Mamografia prévia** - Realização do exame de mamografia prévia à entrevista referida pela paciente:
- a) sim
 - b) não
- **Médico perguntou** - Resposta da paciente ao pesquisador sobre o questionamento prévio de um profissional médico sobre os antecedentes familiares para câncer de mama:
- a) sim
 - b) não
- **Autopalpação** - Realização do auto exame das mamas referida pela paciente como:
- a) sim
 - b) não

3.5. Instrumentos para Coleta dos Dados

Foi utilizada uma ficha pré-codificada (Anexo 2), que foi preenchida pelo pesquisador, composta de dados pessoais, antecedentes familiares e epidemiológicos.

3.5.1. Coleta dos dados

Os dados foram coletados pessoalmente pelo pesquisador, após prévia seleção e consentimento informado (Anexo 3) utilizando-se da ficha pré-codificada de informações de dados no momento da entrevista, em uma das salas dos ambulatórios do Caism/Unicamp. As mulheres responderam a um questionário de antecedentes pessoais, familiares e epidemiológicos. As pacientes classificadas como de alto risco para câncer hereditário foram encaminhadas para o Ambulatório de Patologia Mamária para seguimento adequado; as de risco moderado e baixo, foram orientadas pessoalmente pelo pesquisador sobre seu seguimento de rotina e receberam alta. Cada mulher entrevistada recebeu um número atribuído pelo pesquisador, conforme a ordem de atendimento, o qual serviu para identificação da ficha de coleta de dados, não havendo qualquer dado que pudesse identificar a paciente. Ao final, as fichas foram agrupadas por numeração e, então, analisadas.

3.6. Processamento dos Dados

As fichas de avaliação, depois de preenchidas, foram digitadas em uma planilha eletrônica do programa Excel ®. Posteriormente, esta planilha foi exportada para o programa SAS, versão 8.2, para a verificação de sua consistência e análise.

3.7. Análise dos Dados

Inicialmente, todas as variáveis foram estudadas de maneira descritiva, por meio do cálculo de freqüências absolutas e relativas e, no caso das variáveis contínuas, através do cálculo de média, desvio-padrão, quartis (25% e 75%), mediana e valores de mínimo e máximo.

Para estudar a associação das variáveis categóricas com o *score* de GAIL, utilizou-se o teste exato de Fisher e o teste Qui-quadrado com correção de Yates para estudar a associação com o risco presumido (ALTMAN, 1991).

Foram realizados gráficos para avaliar a correlação entre os *scores* de GAIL e CLAUS e, para isso, calculou-se o coeficiente de correlação de Spearman. O coeficiente de correlação mede a força da relação linear (r) entre duas variáveis os valores de r variam de -1 a $+1$. Valores positivos de r relativamente grandes (próximos de $+1$) correspondem a gráficos que têm uma tendência clara de crescimento linear, e valores negativos, que tem clara

tendência linear decrescente. Um $r=0$ indica que o conjunto de pontos não mostra nenhuma tendência.

A análise dos dados utilizou o programa SAS, versão 8.2.

3.8. Aspectos Éticos

Esta pesquisa foi elaborada de acordo com os princípios éticos enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINKI III (2000). As informações colhidas foram mantidas em sigilo ao longo do estudo, e o protocolo de pesquisa, submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp. A obtenção do Consentimento Livre e esclarecido foi realizada pelo pesquisador principal, durante a entrevista de avaliação da paciente em um dos ambulatórios do DTG/Caism/Unicamp, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

3.8.1. Consentimento livre e esclarecido

O consentimento livre e esclarecido foi obtido pessoalmente pelo pesquisador no momento da entrevista no ambulatório e, consistiu de duas etapas:

– **Esclarecimento verbal**

É uma explanação verbal dada pelo pesquisador para a mulher, abrangendo itens como:

- objetivo da pesquisa;

- forma de acompanhamento e assistência;
- garantia do sigilo aos dados envolvidos na pesquisa;
- liberdade de se recusar a participar ou de se retirar em qualquer momento da pesquisa, sem nenhuma forma de prejuízo.

– **Preenchimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo3) foi passado à mulher pelo pesquisador no momento da entrevista e, quando houve anuência desta, foi preenchido e assinado por ambas as partes e arquivado pelo pesquisador.

4. Resultados

4.1. Descrição da população

A média de idade das mulheres estudadas foi de 40 anos, e a média de idade da menarca foi de 13 anos (Tabela 1).

TABELA1
Distribuição das mulheres segundo a média de idade e idade à menarca (n=105)

	Média*	(Min- Max)	DP
Idade	40	20 - 72	12
Menarca	13	9 - 21	2

*Min: valor mínimo/ Max: valor máximo/ DP- desvio padrão

Setenta e nove por cento das mulheres eram brancas, e apenas 2% eram orientais. Todas as mulheres apresentaram ao menos um parente de primeiro grau com câncer de mama, sendo 37% delas a mãe e 16% possuíam um parente de primeiro grau associado a um de segundo grau com câncer de mama (Tabela 2).

TABELA 2

Características das mulheres estudadas em relação à cor e ao antecedente familiar para câncer de mama (n=105)

Características	n	%
Cor		
Branca	83	79
Negra	20	19
Oriental	2	2
Total	105	100
Antecedente familiar		
Mãe apenas	39	37
Irmã apenas	15	14
Filha apenas	1	1
Mãe e ou irmã e ou filha	4	4
Mais de uma irmã	1	1
Mais de uma filha	1	1
Primeiro e segundo graus	17	16
Primeiro grau e parentes c/ outros cânceres	27	26
Total	105	100

A grande maioria das mulheres (84%) não tinha antecedente de biópsia mamária prévia e, dentre as que a realizaram, nenhum resultado anátomo patológico apresentou atipias (Tabela 3).

TABELA 3

Descrição das mulheres segundo o antecedente pessoal de biópsia prévia (n=105)

Características	n	%
Número de biópsias		
0	88	84
1	13	12
2	2	2
> 2	2	2
Anatomopatológico		
Não fez	88	84
AFBM	14	13
Hiperplasia típica	2	2
Não sabe	1	1

Apenas 23% dos casos já estavam na menopausa ou pós-menopausa. Pouco mais da metade havia sido submetida a mamografia prévia. A grande maioria das mulheres nunca havia usado TRH. Metade das mulheres estudadas nunca havia sido questionada por um profissional médico sobre antecedentes familiares de câncer. A maioria das mulheres realizava o auto-exame rotineiramente (Tabela 4).

TABELA 4
Características das mulheres segundo antecedentes pessoais (n=105)

Características	n	%
Estado de menopausa		
Sim	24	23
Não	81	77
Mamografia prévia		
Sim	57	54
Não	48	46
Uso de TRH		
Usou	12	11
Não usou	93	89
Médico perguntou		
Sim	53	50
Não	52	50
Autopalpação		
Sim	81	77
Não	24	23
Total	105	100

Doze por cento da população foi considerada de alto risco ($RR > 4$), segundo o modelo de GAIL (Tabela 5).

TABELA 5
Avaliação dos riscos relativos para câncer de mama, segundo GAIL

Risco GAIL	Alto ($RR > 4$)	Moderado ($RR > 2 < 4$)
	13 (12%)	92 (88%)

Não foi observada correlação entre os valores absolutos de risco dos scores de GAIL e CLAUS nas mulheres estudadas (Gráfico 1), Anexo 7.

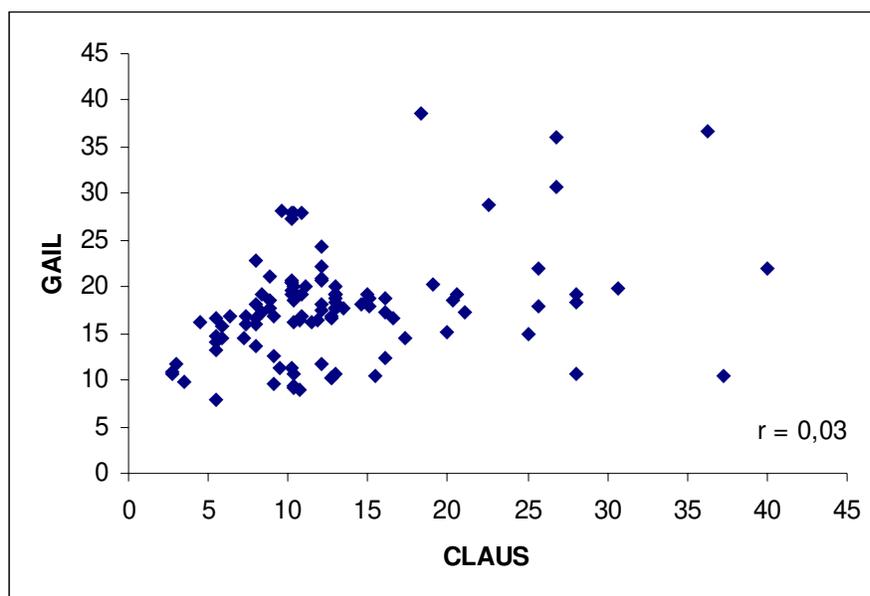


Gráfico 1. Distribuição dos valores de GAIL e CLAUS.

Não se observa correlação entre os valores de GAIL e CLAUS, segundo o antecedente pessoal de biópsia de mama, no entanto, os valores de GAIL parecem ser maiores nas mulheres que já sofreram biópsias (Gráfico 2).

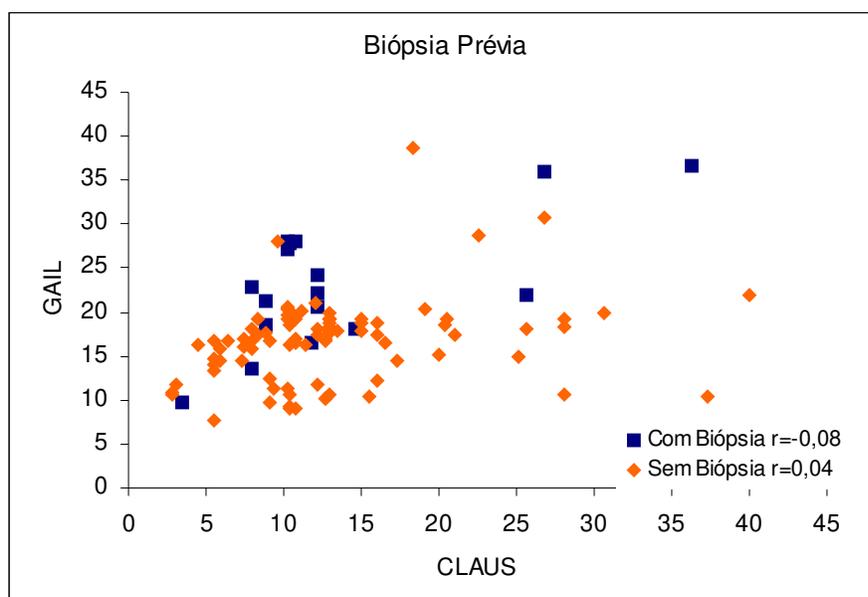


Gráfico 2. Distribuição dos valores de GAIL e CLAUS segundo biópsia de mama prévia.

Em relação ao antecedente familiar, observou-se que:

- a) Quando as mulheres têm apenas antecedente familiar de primeiro grau, os valores de GAIL e CLAUS parecem apresentar maior correlação (Gráficos 3 e 4).
- b) Quando comparamos a população de mulheres que têm parentes de segundo grau com câncer de mama, a correlação é menor e percebe-se um aumento nos valores de CLAUS (Gráficos 3 e 5).

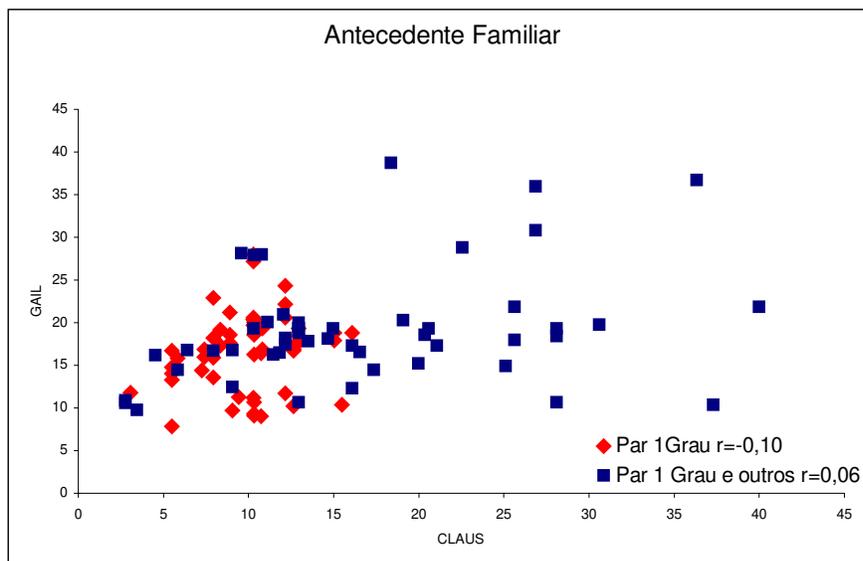


Gráfico 3. Distribuição dos valores de GAIL e CLAUS segundo o antecedente familiar para câncer de mama.

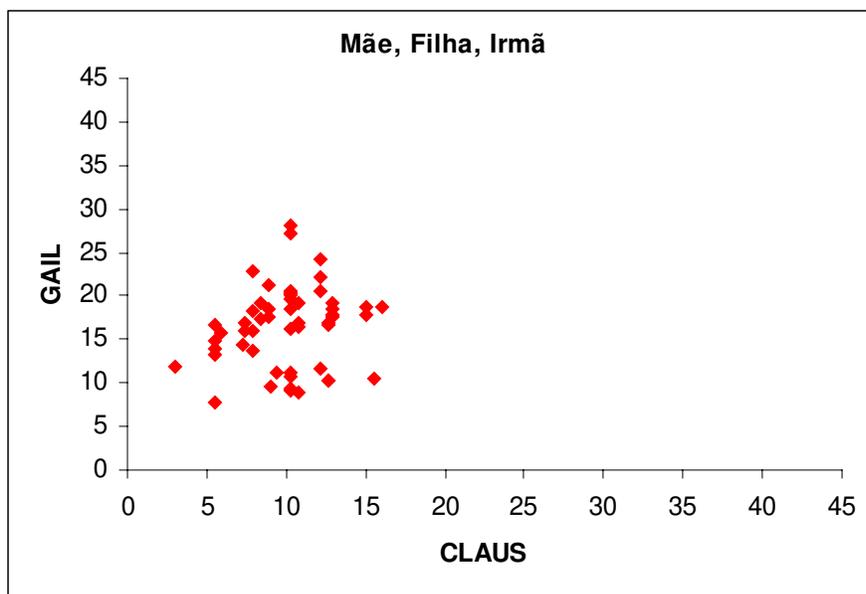


Gráfico 4. Distribuição dos valores de GAIL e CLAUS em mulheres com antecedente familiar exclusivo de primeiro grau.

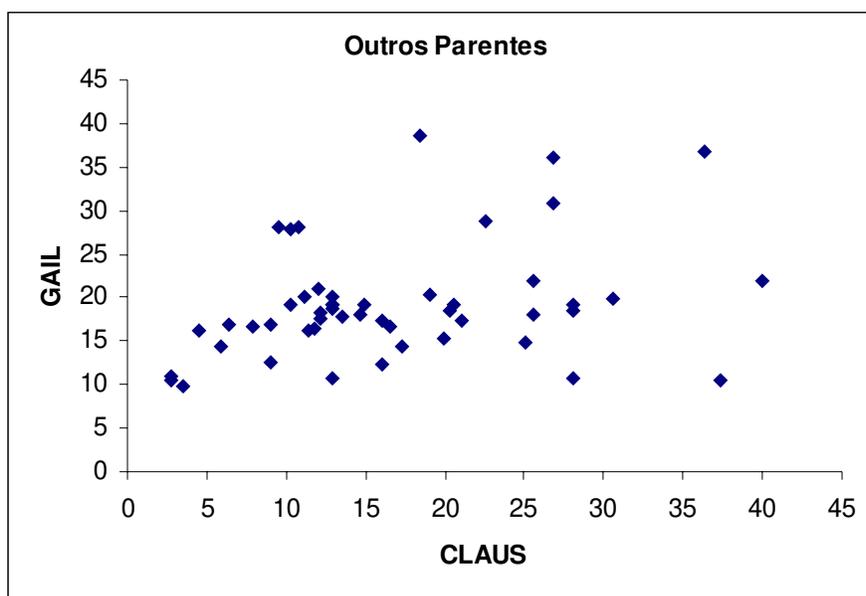


Gráfico 5. Distribuição dos valores de GAIL e CLAUS em mulheres com antecedente de primeiro e segundo graus.

Das mulheres que imaginavam possuir alto risco para desenvolver câncer de mama, 86% têm, segundo GAIL, um risco moderado. E, dentre aquelas que se imaginavam com risco baixo, 20% têm, segundo GAIL, um risco alto (Tabela 6).

TABELA 6

Distribuição do risco pelo método se GAIL, segundo o risco presumido (n=105)

Risco GAIL	Risco presumido					
	Baixo		Moderado		Alto	
	n	%	n	%	n	%
Moderado	12	80	32	94	48	86
Alto	3	20	2	6	8	14
Total	15	100	34	100	56	100

Teste Qui Quadrado de Yates, p-valor = 0,58

Uma proporção significativamente maior de mulheres com alto risco, segundo GAIL, foram submetidas à mamografia prévia quando comparadas com aquelas de risco moderado (Tabela 7). Em relação ao risco presumido, 60% das mulheres que se achavam de alto risco haviam realizado mamografia prévia (Anexo 4).

TABELA 7
Distribuição da prática de realização de mamografias segundo o risco pelo método de GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
Mamografia Prévia					0,03
Sim	46	50	11	85	
Não	46	50	2	15	
Total	92	100	13	100	

*Teste Qui Quadrado

Em relação ao uso de TRH, 85% e 89% das mulheres de alto e moderado risco segundo GAIL, respectivamente, não fizeram uso (Tabela 8).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DO USO DE TRH, SEGUNDO O RISCO PELO MÉTODO SE GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
Uso do TRH					0,64
Sim	10	11	2	15	
Não	82	89	11	85	
Total	92	100	13	100	

*Teste Qui Quadrado

Vinte e três por cento das mulheres de alto risco, segundo GAIL, nunca haviam sido questionadas, por um profissional médico, sobre o antecedente familiar de qualquer tipo de câncer (Tabela 9).

TABELA 9
Distribuição do interrogatório médico sobre o antecedente de câncer, segundo o risco pelo método de GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
Médico Perguntou					0,64
Sim	43	47	10	77	
Não	49	53	3	23	
Total	92	100	13	100	

*Teste Qui Quadrado

As mulheres com risco mais alto segundo GAIL têm com maior frequência a impressão que a TRH aumenta o risco para câncer de mama $p=0,02$ (Tabela 10). Em relação ao risco presumido, esta frequência é menor (Anexo 6).

TABELA 10
Distribuição da impressão de risco da TRH, segundo o risco de câncer de mama pelo método de GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
TRH aumenta risco Ca mama					0,02
Sim	20	22	7	54	
Não	27	29	0	0	
Um Pouco	6	7	0	0	
Não Sabe	39	42	6	46	
Total	92	100	13	100	

*Teste Qui Quadrado

Sessenta e um por cento das mulheres de alto risco, segundo GAIL, não se sentem seguras em relação ao uso de TRH (Tabela 11). Em relação ao risco presumido, 54% das mulheres que se achavam de alto risco não se sentem seguras em relação à TRH (Anexo 5).

TABELA 11
Distribuição da impressão de segurança do uso de TRH segundo o risco de câncer de mama pelo método de GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
Segurança em relação ao uso					0,18
Sim	50	54	4	31	
Não	32	35	8	61	
Não sabe	10	11	1	8	

*Teste Qui Quadrado

Noventa e dois por cento das mulheres de alto risco, segundo GAIL, apresentam mais de um parente de primeiro ou de segundo graus com câncer de mama (Tabela 12).

TABELA 12
Distribuição dos antecedentes familiares, segundo o risco de GAIL (n=105)

	Risco GAIL				p-valor*
	Moderado		Alto		
	n	%	n	%	
Antecedente Familiar					< 0,01
Familiar (1 caso)	54	59	1	8	
Familiar (+ de 1 caso)	38	41	12	92	
Total	92	100	13	100	

*Teste Qui Quadrado

A mamografia foi mais realizada em mulheres com idade acima de 30 anos. Setenta por cento delas já havia realizado mamografias (Tabela 13).

TABELA 13
Antecedente de realização de mamografias, segundo a idade (n=105)

	Idade				p-valor*
	< 30 anos		≥ 30 anos		
	n	%	n	%	
Mamografia Prévia					< 0,01
Sim	2	8	55	70	
Não	24	92	24	30	
Total	26	100	79	100	

*Teste Qui Quadrado

A maioria das mulheres, independente do risco presumido em relação ao câncer de mama, realizam a autopalpação (tabela 14).

TABELA 14
Antecedente de realização de auto-palpação, segundo o risco presumido (n=105)

	Risco presumido						p-valor*
	Baixo		Moderado		Alto		
	n	%	n	%	n	%	
AutoPalpação							0,88
Sim	11	73	25	74	45	80	
Não	4	27	9	26	11	20	
Total	15	100	34	100	56	100	

*Teste Qui Quadrado

5. Discussão

O antecedente familiar de primeiro grau para câncer de mama apresenta-se como um dos mais importantes fatores de risco para esta doença em mulheres sadias. No entanto, o quanto os outros fatores epidemiológicos influenciam a expectativa desta fração de mulheres apresentarem o câncer de mama ainda é controverso.

Na tentativa de se determinar o risco de câncer de mama neste grupo, foram calculados valores de risco por meio da associação de aspectos epidemiológicos já conhecidos. Desta forma, atribuiu-se valores diferentes a cada uma destas variáveis, que, associadas segundo cálculos específicos, poderiam determinar números particulares para cada mulher. Dentre estes modelos de cálculo, os mais utilizados são o de GAIL e CLAUS. Não está claro que valores utilizar e qual a correlação entre eles.

Em nosso estudo, cerca de 12% das mulheres apresentaram um risco relativo quatro vezes maior que a população geral para câncer de mama segundo o modelo de GAIL. Este grupo é reconhecido como alto risco, sendo

que alguns autores o consideraria para medidas de prevenção primária. No entanto, o que observamos em nossa população, que apresentava no mínimo um parente de primeiro grau com câncer de mama, foi uma não concordância entre os valores absolutos dos modelos de GAIL e CLAUS.

Algumas características próprias de cada modelo poderiam explicar essa não concordância. Por exemplo: o de GAIL não utiliza como parâmetros epidemiológicos os antecedentes familiares do lado paterno, a idade do aparecimento do câncer de mama entre os familiares de primeiro ou segundo graus, antecedente familiar de segundo grau, a história familiar de câncer de mama bilateral ou de ovário, além do antecedente pessoal de neoplasia lobular de mama. Apesar disso, EUHUS et al. (2002), consideram-no um modelo apropriado para cálculo de risco da maioria das mulheres avaliadas em clínicas especializadas, frisando que modelos que consideram o antecedente familiar e pessoal mais detalhadamente poderiam vir a ser mais adequados para uma análise mais precisa.

O modelo de CLAUS utiliza-se dos antecedentes familiares de primeiro e segundo graus, do lado materno ou paterno, bem como também a idade ao diagnóstico do câncer de mama de cada membro familiar considerado (CLAUS,1994). A dificuldade encontrada ao analisar comparativamente esses dois modelos foi entender qual seria a melhor forma de fazê-lo, tendo em vista que o modelo de CLAUS não permite o cálculo do risco relativo, e sim, somente o risco absoluto individual de cada mulher desde o nascimento até a idade de 79 anos, ou da idade atual até os 79 anos. Optou-se então pela realização da

comparação dos riscos absolutos acumulativos entre os dois modelos por meio da análise de correlação de Spearman.

Como qualquer modelo, os dois podem subestimar o risco nos portadores de uma mutação genética autossômica dominante, ou superestimar a tal probabilidade num indivíduo que pertence a uma família com antecedente positivo, mas que não herdou uma mutação genética (AUDRAIN et al., 1998).

Ainda dentro da questão familiar, famílias com poucos membros, podem se tornar um problema para os cálculos de risco, pois esse fato poderia mascarar a presença de uma herança autossômica dominante, pois em não havendo sucessores na linhagem familiar, não há como a mutação se manifestar nos herdeiros. Além disso, o câncer que se manifestaria em idade mais avançada, pode não ser detectado, pela morte desse parente por outra causa.

No entanto, é provável que o modelo de CLAUS seja mais adequado para prever o comportamento de mulheres que apresentam risco de câncer de mama hereditário. Isto porque nestes *pedigrees*, temos casos de câncer em mulheres mais jovens e em parentes de segundo e terceiro graus. Este comportamento é próprio de doenças genéticas autossômicas dominantes.

Dado também interessante foi o fato de não haver correlação entre o risco presumido das mulheres e o risco relativo estimado pelo modelo de GAIL. No presente estudo, a maioria das mulheres que se davam um alto risco para desenvolvimento do câncer de mama, na verdade, têm um risco moderado, segundo GAIL, 20% das mulheres que achavam que tinham baixo risco, têm risco

alto, segundo GAIL. Observa-se na literatura uma tendência de superestimação do risco imaginário, principalmente em mulheres com antecedente familiar de câncer de mama. BUXTON, et al. (2003) concluíram que as mulheres têm dificuldade em estimar seu risco para câncer mamário, tendem a superestimá-lo e têm dificuldade em reconhecer os fatores relacionados ao aumento do risco, relacionando como importante apenas a história familiar. Há na mídia uma presença constante do assunto câncer de mama, o que serve de alerta para as mulheres no sentido do conhecimento da doença e dos meios para controle no sentido da prevenção secundária. CONSTANTINO et al., (1999) descrevem que os dados colhidos de mulheres em programas de rastreamento de câncer mamário servem para discutir de maneira objetiva vantagens sobre estratégias preventivas – primárias e/ou secundárias e, que tais dados serviriam de orientação no sentido de diminuir o medo do desenvolvimento da doença.

Setenta e sete por cento das mulheres realizavam a autopalpação, o que evidencia um bom nível de conhecimento sobre a importância do auto-exame e do desejo de fazer prevenção. Ao mesmo tempo, podemos inferir também, um bom alcance de informação propagada pela mídia. OSTEEN et al., (1994) constataram que 42% dos casos de câncer de mama eram diagnosticados pelas pacientes através da auto-palpação, apesar de esse método não influenciar na diminuição da mortalidade pelo câncer de mama.

Cinquenta e quatro por cento das mulheres estudadas já haviam sido submetidas a mamografia em algum momento. Ao avaliar a realização do exame por meio da estratificação etária, percebeu-se que a maioria das mulheres que

realizou a mamografia é maior de 30 anos, dado este significativo e esperado. É interessante salientar que, como se está diante de uma população de risco deve-se avaliar a necessidade eventual da realização de mamografia antes dos 30 anos – apenas 8% das mulheres nesta faixa etária, havia realizado o exame. A indicação da mamografia como exame de rastreamento para mulheres jovens é ainda controversa. GUI et al., (2001) escreveram que a idade mais baixa na ocasião do diagnóstico no grupo de risco moderado/alto justifica a triagem mamográfica a partir de uma idade mais jovem do que a oferecida pelo *National Health Services Breast Screening Programme*. BORRAS et al., (2003) publicaram uma revisão sistemática em que afirmam ser controversa a indicação do rastreamento mamográfico em mulheres jovens, principalmente em relação ao custo-benefício, ao potencial risco de superestimação de diagnóstico e o impacto nos eventuais tratamentos derivados desses exames.

Ainda em relação à realização de mamografia, observamos que 85% das mulheres de alto risco, segundo GAIL havia feito mamografia prévia, enquanto apenas a metade das de risco moderado havia realizado este exame.

Fato que chamou atenção, no presente estudo, foi que metade das mulheres, apesar de todas terem pelo menos um parente de primeiro grau com câncer de mama, referiu que jamais havia sido questionada por um profissional médico sobre seu histórico familiar. Quando foi realizada uma estratificação dessas mulheres, segundo GAIL, observou-se que 23% das mulheres avaliadas como de alto risco, nunca haviam sido inqueridas sobre seu antecedente familiar por um profissional médico, fato que pode demonstrar uma eventual desatenção por parte deste

profissional, ou falta de conhecimento da importância de um histórico familiar adequado no sentido de orientação genética para as pacientes. COLDITZ et al., (1993) consideraram que, devido à falta de dados sobre a história familiar, não é permitido separar o câncer de mama hereditário – definido como um modelo de distribuição familiar de característica autossômica dominante – do câncer de mama familiar – definido como a existência de dois ou mais parentes com esta doença e na ausência de características hereditárias, fato esse que atesta a importância de que o questionário de antecedentes realizado pelo médico seja feito de maneira adequada. E afirmam ainda que, para a maioria das mulheres com antecedentes familiares positivos para câncer de mama, particularmente as que têm a mãe como antecedente e com idade avançada ao diagnóstico, o risco não é tão grande, mas que elas deveriam ser orientadas ao seguimento regular e próximo no sentido da busca pelo diagnóstico precoce.

MENKE et al. (2000), publicaram estudo sobre a importância do aconselhamento genético, que compreende uma série de ações, dentre as quais a importância fundamental da documentação do diagnóstico dos parentes afetados, ou seja, a participação efetiva do médico no processo do detalhamento de dados relacionados aos fatores de risco potencialmente envolvidos.

Em relação à terapia de reposição hormonal, observou-se durante a pesquisa, que de maneira geral as mulheres estudadas sentiram-se inseguras em relação ao uso da TRH, não a utilizam e acham que a TRH aumenta o risco para câncer de mama. Pudemos observar desde a publicação dos resultados do primeiro braço do estudo *WHI* em Julho de 2002 uma propagação através da

mídia de artigos contra a reposição hormonal, de uma maneira bastante incisiva o que gera incertezas na população de um modo geral. Presenciamos no nosso dia-a-dia a resistência, questionamentos e insegurança das mulheres em relação a TRH convencional e uma posição errônea sobre uma falsa alternativa em relação aos fito-hormônios. O estudo *Million Women Study* concluiu que todo esquema de reposição hormonal traz um aumento no risco para o desenvolvimento do câncer de mama e que provavelmente tenha havido 20.000 casos novos de câncer de mama na Inglaterra devido aos esquemas de TRH (BERAL e MWS, 2003). Alguns autores questionam o medo difundido por alguns profissionais de saúde e pela mídia devido a esses resultados do MWS argumentando que dados de vários estudos controlados e randomizados mostram um aumento discreto no risco para câncer de mama invasivo com a TRH, mas no entanto não há aumento na mortalidade devido a essa neoplasia (VAN DER MOOREN e KENEMANS, 2004). Recentemente resultados do segundo braço do estudo WHI, onde se avaliou usuárias do esquema estrogênios combinados contínuos na dose de 0,625mg/dia demonstraram uma incidência menor de câncer de mama nas usuárias de TRE, que nas mulheres que fizeram uso de placebo - RR= 0,77 (0,59-1,01) IC 95% (ANDERSON et al., 2004). Esses estudos demonstram que a influência hormonal é importante e, que devemos estar atentos no sentido de avaliarmos de maneira adequada as mulheres que têm indicação precisa para a TRH e, uma vez indicado a reposição passarmos a segurança dos benefícios superando os riscos.

Uma das limitações de nosso estudo foi o fato de não podermos avaliar o poder do risco, ou seja, pelo fato de ser um estudo de corte transversal, fizemos

apenas a descrição dos riscos, mas o ideal seria um estudo de coorte no sentido de acompanharmos essas mulheres ao longo do tempo e fazermos uma comparação entre o número de casos de câncer esperados, pelo cálculo do risco e o número de casos observados.

Em contrapartida tentamos mensurar através dos modelos epidemiológicos mais conhecidos, GAIL e CLAUS, o risco para câncer de mama em uma população com antecedente familiar de primeiro grau e assintomática em relação às mamas. Este problema, que é motivo de aflição nestas populações, não parece ser facilmente resolvido. Os modelos não se correlacionaram de forma significativa. Isto faz com que tenhamos que apresentar diferentes valores que caracterizam diferentes riscos para cada indivíduo.

Ao mesmo tempo, nesse curto período de tempo, houve um caso de câncer invasor em uma das mulheres que participaram do nosso estudo – tem mãe e duas irmãs com carcinoma mamário e uma irmã com carcinoma de ovário – com os cálculos segundo GAIL ($RR > 4$ e $RA = 36,7\%$) e CLAUS = $39,9\%$). Isto nos trouxe em mente um questionamento: quão realmente incisivos devemos ser, baseados nesses cálculos de risco, em relação a uma postura mais eficaz com o intuito de discutirmos e oferecermos opções para a prevenção eficiente do câncer de mama? Finalmente medidas simples como interrogar as mulheres sobre o antecedente de câncer e valorizar o uso de medidas de prevenção secundária como o uso da mamografia e da auto-palpação devem ser pontos fundamentais da abordagem médica.

6. Conclusões

- Doze por cento das mulheres estudadas foram de alto risco para câncer de mama.
- Não houve correlação entre os valores de risco calculados pelos índices de GAIL, CLAUS nem em relação ao risco presumido.
- Independente do risco, as mulheres de uma forma geral não se sentiram seguras para utilizar-se de uma eventual terapia de reposição hormonal.
- Setenta por cento das mulheres acima dos trinta anos já havia sido submetida a mamografia.
- Cinquenta por cento das mulheres referiram que nunca haviam sido questionadas por algum médico sobre seus antecedentes familiares para câncer de mama.

7. Referências Bibliográficas

ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A.R.; BASSFORD, T.; BERESFORD, S.A.; BLACK, H. et al. Effects of conjugated equine estrogen in post-menopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**,291:1769-71, 2004.

ALTMAN, D.G. **Practical statistics for medical research**. London: Cahpman & Hall; 1991. 611p.

AMIR, E.; EVANS, D.G.; SHENTON, A.; LALLOO, F.; MORAN, A.; BOGGIS, C. et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. **J Med Genet**, 40:807-14, 2003.

ARMSTRONG, K.; EISEN, A ; WEBER, B. Assessing the risk of breast cancer. **N Engl J Med**,342:564-71, 2000.

AUDRAIN, J.; RIMER, B.,et al. Genetic counselling and testing for breast-ovarian cancer susceptibility: what do women want? **J Clin Oncol** 16:133-8, 1998.

BERAL, V.; MWS collaboratives. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **Lancet**, 362(9382):419-27, 2003.

BORRAS, J.M.; ESPINAS, J.A.; CASTELLS, X. (The evidence on breast cancer screening: the story continues). **Gac Sanit**, 17:249-55, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde.- Resolução no. 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Inf. Epidemiol. SUS*, v.2; 1996.

BUXTON, J.A.; BOTTORFF, J.L.; BALNEAVES, L.G.; RICHARDSON, C.; MCCULLUM, M.; RATNER, P.A. et al. Women's perceptions of breast cancer risk: are they accurate? **Can J Public Health**, 94:422-6, 2003.

CGHFBC. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. **Lancet**, 350:1047-59, 1997.

CLAUSS, E.B.; RISCH, N.; THOMPSON, W.D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. **Cancer**, 73:643-5, 1994.

COL, N.F.; ECKMAN, M.H.; KARAS, R.H.; PAUKER, S.G.; GOLDBERG, R.J.; ROSS, E.M. et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. **JAMA**, 277:1140-7, 1997.

COL, N.F.; PAUKER, S.G.; GOLDBERG, R.J.; ECKMAN, M.H.; ORR, R.K.; ROSS, E.M. et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. **Arch Intern Med**, 159:1458-66, 1999.

COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C.; HUNTER, D.J.; STAMPFER, M.J.; MANSON, J.E.; HENNEKENS, C.H. et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. **JAMA**, 270:338-43, 1993.

CONSTANTINO, J.P.; GAIL, M.H.; PEE, D.; ANDERSON, S.; REDMOND, C.K.; BENICHO, J. et al. Validation Studies for Models Projecting the Risk of Invasive and Total Breast Cancer Incidence. **J Nat C Inst**, 18:1541-48, 1999.

CUMMINGS, S.R.; ECKERT, S.; KRUEGER, K.A.; GRADY, D.; POWLES, T.J.; CAULEY, J.A. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. **JAMA**, 281:2189-97, 1999.

CUZICK, J. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS): a randomised prevention trial. **Lancet**, 360:817-24, 2002.

CUZICK, J.; POWLES, T.; VERONESI, U.; FORBES, J.; EDWARDS, R.; ASHLEY, S. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. **Lancet**, 361:296-300, 2003.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DUPONT, W.D.; PAGE, D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Méd**, 312:146-51, 1985.

EASTON, D.F.; FORD, D.; BISHOP, D.T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA 1 mutation carriers. **Am J Hum Genet**, 56:265-271, 1995.

EUHUS, D.M.; LEITCH, A.M.; HUTH, J.F.; PETERS, G.N. Limitations of the GAIL model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. **Breast J**, 8:23-7, 2002.

EVANS, D.G.R. BRCA 1 and BRCA 2: Clinical Aspects. **Focus On**: Issue 9, 2003.

FISHER, B.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; REDMOND, C.K.; KAVANAH, M. CRONIN, W.M. et al. Tamoxifen for prevention for breast cancer: report of the National Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **J Natl Cancer Inst**, 90:1371-88, 1998.

FORD, D.; EASTON, D.F.; BISHOP, D.T.; NAROD, S.A. ; GOLDGAR, D.E.; The breast cancer linkage consortium. Risk of cancer in BRCA-1 mutation carriers. **Lancet**, 343:692-5, 1994.

FRANK, T.S.; CRITCHFIELD, C. Identifying and managing hereditary risk of breast and ovarian cancer. **Clin Perinatol**, 28:395-406, 2001.

FUTREAL, P.A.; LIU, Q.; SHATTUCK-EIDEN, D.; COCHRAN, C.; HARSHMAN, K.; TAVTIGIAN, S. et al. BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. **Science**, 266:120-2, 1994.

GAIL, M.H.; BRINTON, L.A.; BYAR, D.P.; CORLE, D.K.; GREEN, S.B.; SCHAIRER, C. et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. **J Nat Cancer Inst** 81:1879-86, 1989.

GEISLER, J.; KING, N.; DOWSETT, M.; OTTESTAD, L.; LUNDGREN, S.; WALTON, P. et al. Influence of anastrozole, a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in post-menopausal women with breast cancer. **Br.J.Cancer** 74:1286-91, 1996.

GOSS, P.E.; STRASSER-WEIPPI, K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol**, 18:113-30, 2004.

GRODSTEIN, F.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; WILLETT, W.C. et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. **N Eng J Med**, 336:1769-75, 1997.

GUI, G.P.; HOGBEN, R.K.; WALSH, G.; A'HERN, R.; EELES, R. The incidence of breast cancer from screening women according to predicted family history risk: does annual clinical examination add to mammography. **Eur J Cancer**, 37:1668-73, 2001.

HAAGENSEN, C.D.; LANE, N.; LATTES, R.; BODIAN, C. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma in situ) of the breast. **Cancer**, 42:737-69, 1978.

HARPER, P.S. Practical Genetic Counselling. 5^aed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1988.

HARTMANN, L.C.; SCHAID, D.J.; WOODS, J.E.; CROTTY, T.P.; MYERS, J.L.; ARNOLD, P.G. et al. Efficacy of bilateral prophylatic mastectomy in women with a family history of breast cancer. **N Engl J Med**, 340:77-84, 1999.

HENDRICK, R.E.; SMITH, R.A.; RUTLEDGE, J.H. III; SMART, C.R. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. In: Journal of the National Cancer Institute monographs no.22. Bethesda, Md. **National Cancer Institute**, 22:87-92, 1997.

HOSKINS, K.F.; STOPFER, J.E.; CALZONE, K.A.; MERAJVER, S.D.; REBBECK, T.R.; GARBER, J.E. et al. Assesment and counseling for women with a family history of breast cancer: A guide for clinicians. **JAMA**, 273:577-85 1995.

INCA. Instituto Nacional do Câncer.- Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 2004.< <http://www.inca.gov.br>>.

KERLIKOWSKE, K.; GRADY, D.; RUBIN, S.M.; SANDROCK, C.; ERNSTER, V.L. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. **JAMA** 273:149-54, 1995.

LILIENTHIELD, D.F. ; STOLLEY, P.D. **Foundation of Epidemiology**. Oxford University Press; 1994.

LOVE, R.R. The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial revisited. **Cancer Epidemiol**, 2:403-7, 1993.

MENKE, C.H. ; BITTELBRUNN, A.C. ; BIAZUS, J.A.C. ;CAVALHEIRO, J.A.; XAVIER, N.G. ;RABIN, E.G. ; CERICATTO, R. Aconselhamento genético no cancer de mama. **Rev. Bras Mastol**, 10:199-205, 2000.

MIKI, Y.; SWENSER, J.; SHATTUCK-EIDENS, D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility BRCA-1. **Science**, 266:66-71, 1994.

MORGAN, J.W.; GIADSON, J.; RAU, K. Position paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer. **Breast J**, 4:177-97, 1998.

MUNÕZ, G.H. Seminário- Prevenção do Câncer de Mama em Mulheres de Alto Risco- XII In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MASTOLOGIA; 2001 set. 22-25; Recife, Brasil.

NABHOLTZ, J.B. ; BONNETERRE, J. ; BUZDAR, A.U. Results of a North American first-line trial comparing arimidex with tamoxifen in post-menopausa women with advanced breast câncer. **Breast Cancer Res Treat**, 57:31-7, 1999.

NCI. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Programs – **SEER** – 1973/1997.

OFFIT, K. The common hereditary cancers. In: **Clinical cancer genetics risk counseling manegement**. New York: Wiley-Liss Publication; 1998.

OSTEEN, R.T.; CADY, B.; CHMIEL, J.S.; CLIVE,R.E.; DOGGETT,R.L.; FRIEDMAN, M. A. et al. 1991 National survey of carcinoma of the breast by the Commission on Cancer. **J Am Coll Surg**,178:213-9,1994.

PETO, R.; BOREHAM, J.; CLARKE, M.; DAVIES, C.; BERAL, V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. **Lancet**; 355:1822-3, 2000.

POWLES, T.; EELES, R.; ASHLEY, S.; EASTON, D.; CHANG, J.; DOWSETT, M. et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet*, 352:98-101, 1998.

REBBECK, R. Inherited genetic predisposition in breast cancer. *Cancer*; 86(Suppl):1673-81, 1999.

ROCKHILL, B.; WINBERG, C.R.; NEWMAN, B. Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors: considering the issues of high prevalence and unmodifiability. *Am J Epidemiol*, 147:826-33, 1998.

SAKORAFAS, G.H.; KRESPIS, E.; PAVLAKIS, G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol*, 10:183-92, 2000.

STRUEWING, J.P.; HARTGE, P.; WACHOLDER, S.; BAKER, S.M.; BERLIN, M.; MCADAMS, M. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA 1 and BRCA 2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 336:1401-8, 1997.

TABAR, L. **Control del cancer de mama mediante screening com mamografia.** Serie Avances en Oncologia, ESO, 1991.

TOKUNAGA, M.; LAND, C.E.; YAMAMOTO, T.; ASANO, M.; TOKUOKA, S.; EZAKI, H. et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res*, 112:243-72, 1987.

VAN DER MOOREN, M.J.; KENEMANS, P. The Million Women Study: a license to kill other investigations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 113:3-5, 2004.

VERONESI, U.; MAISONNEUVE, P.; COSTA, A.; SACHINI, V.; MALTONI, C.; ROBERTSON, R.N. et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. *Lancet*, 362:93-7, 1998.

VERONESI, U.; LUINI, A.; COSTA, A.; ANDREOLI, C. **Mastologia oncológica**. 2002. 242p.

WHI Study. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **JAMA**, 288:321-68, 2002.

WOLFE, J.N. Risk for cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. **Cancer**, 37:2486-9, 1976.

WOOSTER, R.; BIGNELL, G.; LANCASTER, J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA-2. **Nature**; 378:789-92, 1995.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CC PG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Texto explicativo

Título do Projeto: **Risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e a própria impressão de mulheres com história familiar de primeiro grau para câncer mamário.**

Caism/Unicamp, Agosto de 2002

Prezada Senhora,

Como é de seu conhecimento, a senhora vem sendo acompanhada neste ambulatório de Patologia Mamária por estar com câncer de mama diagnosticado e já em tratamento. É sabido hoje que o principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama é a história familiar, ou seja, alguém na família que tenha câncer de mama. A chance de os parentes desenvolverem o câncer de mama no futuro pode ser alta ou baixa, dependendo de outros fatores.

Com a intenção de avaliarmos esta chance, se maior ou menor, convidamos a senhora a convocar uma parente sua que pode ser: filha, mãe ou irmã, para que venha participar deste estudo e seja então calculada a chance de ela vir a ter câncer. Será importante para que essa parente saiba a chance dela e que possa ser orientada para um seguimento adequado em relação a quantas vezes ela deverá procurar um médico e em relação aos exames de prevenção. É importante salientar que, caso a senhora não queira convocar uma parente, o seu atendimento e os tratamentos aqui realizados não serão prejudicados em nada.

Obrigado pela sua atenção,

Dr. Wellerson Miranda

9.2. Anexo 2 – Ficha de Coleta de Dados

Título do Projeto: **Risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e a própria impressão de mulheres com história familiar de primeiro grau para câncer mamário.**

Pesquisador responsável: Wellerson de Aguiar Miranda.

IDENTIFICAÇÃO:HC:_____

NOME:_____

ENDEREÇO:_____

TELEFONE:_____ RG:_____

-----destaque aqui-----

Título do Projeto: **Risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e a própria impressão de mulheres com história familiar de primeiro grau para câncer mamário.**

Pesquisador responsável: Wellerson de Aguiar Miranda.

HC:_____ no. do estudo ___|___|___

IDADE: __-__ (ANOS) COR:_____

IDADE DA MENARCA: __-__ (ANOS)

MENOPAUSA: () sim () não

IDADE ao 1º FILHO VIVO: __ __ (ANOS)

ANTECEDENTE FAMILIAR: Mãe () 1-sim () viva idade ao diag. ____ ____
2-não () morta

Irmã () 1-sim () viva idade ao diag. ____ ____
2-não () morta

Outros: _____

BIÓPSIA PRÉVIA: () 1-sim
2-não

NÚMERO DE BIÓPSIAS: ____ - ____

ANATOMOPATOLÓGICO: () 1- sim Descritivo: _____
2-não

MAMOGRAFIA PRÉVIA: () 1- sim
2-não

RISCO QUE IMAGINA TER: ()Alto ()Moderado ()Baixo

USO DE TRH: () 1-sim
2-não

A TRH AUMENTA O RISCO DE CÂNCER DE MAMA ?:()
1-sim 3-um pouco
2-não 4-não sabe

SEGURANÇA EM RELAÇÃO AO USO: ()
1-sim
2-não
3-não sabe

VOCÊ FAZ A AUTOPALPAÇÃO DAS MAMAS? ()
1- sim
2- não

VOCÊ JÁ FEZ EXAME MÉDICO ANTES? ()
1- sim
2- não

ALGUM MÉDICO JÁ TE PERGUNTOU ANTES SE
VOCÊ TINHA FAMILIARES COM CÂNCER DE MAMA? ()
1- sim
2- não

9.3. Anexo 3 – Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: **Risco para câncer de mama segundo os modelos de GAIL, CLAUS e a própria impressão de mulheres com história familiar de primeiro grau para câncer mamário.**

Pesquisador responsável: Dr. Wellerson Miranda

Nome: _____ HC: _____

Idade: ____ ____ anos

RG: _____

Endereço: _____

Fui convidada a participar desta pesquisa para saber a chance que tenho de ter câncer de mama no futuro. Explicaram-me que, como tenho uma parente de primeiro grau (mãe, irmã, por exemplo) com câncer de mama, devo responder a um questionário sobre dados pessoais para a avaliação da minha chance de ter essa doença. Sei que os meus dados ficarão guardados em um arquivo do pesquisador e que meu nome não ficará constando nesta ficha. Estou ciente de que, qualquer dúvida, posso tirá-la diretamente com o pesquisador responsável através de seu telefone: (0-xx-14-9601-8534) e que reclamações que possam surgir poderei contatar o comitê de ética através do telefone: 0-xx-19-37888936.

Esclareceram que tenho direito de ser atendida no Caism independentemente da minha participação na pesquisa e que os problemas relativos à minha saúde eventualmente encontrados nessa avaliação serão adequadamente tratados e que receberei assistência médica quando necessário. Mesmo que desista de participar dessa pesquisa, poderei continuar sendo atendida no Caism ou HC/Unicamp, nos ambulatórios indicados sem nenhum prejuízo em meu atendimento.

Campinas, _____ de _____ de 200__

paciente

Dr. Wellerson Miranda

9.4. Anexo 4

**Distribuição da prática de realização de mamografias,
segundo o risco presumido (n=105)**

	RISCO PRESUMIDO						p-valor*
	Baixo		Moderado		Alto		
	n(15)	%	n(34)	%	n(56)	%	
Mamografia Prévia							0,67
Sim	8	53	16	47,1	33	59	
Não	7	47	18	52,9	23	41	

*Teste Qui Quadrado

9.5. Anexo 5

Distribuição da impressão de segurança do uso de TRH, segundo o risco presumido (n=105)

	RISCO PRESUMIDO						p-valor*
	Baixo		Moderado		Alto		
	n(15)	%	n(34)	%	n(56)	%	
Segurança em relação ao uso							0,27
Sim	9	60	15	44	30	53	
Não	4	27	12	35	24	43	
Não Sabe	2	13	7	21	2	4	

*Teste Qui Quadrado

9.6. Anexo 6

**Distribuição da impressão de risco da TRH,
segundo o risco presumido (n=105)**

	RISCO PRESUMIDO						p-valor*
	Baixo		Moderado		Alto		
	n(15)	%	n(34)	%	n(56)	%	
TRH Aumenta Risco Ca Mama							0,22
Sim	2	13	5	15	20	36	
Não	7	47	8	23	12	21	
Um pouco	1	7	4	12	1	2	
Não Sabe	5	33	17	50	23	41	

*Teste Qui Quadrado

9.7. Anexo 7

RELAÇÃO DOS VALORES DE RISCO: PRESUMIDO, GAIL ACUMULATIVO, GAIL RELATIVO E CLAUS ACUMULATIVO (n=105)

caso	Risco Presumido	GAIL Pop	GAIL Ind	GAIL	Risco Id CLAUS	Risco Acum CLAUS	CLAUS
1	Baixo	3.00	23.30	7.77	0.101	0.132	3.45
2	Moderado	5.50	14.80	2.69	0.035	0.088	5.49
3	Moderado	3.50	10.90	3.11	0.062	0.088	2.77
4	Baixo	6.90	16.80	2.43	0.006	0.096	9.05
5	Alto	6.80	20.30	2.99	0.025	0.211	19.08
6	Alto	6.10	16.70	2.74	0.018	0.096	7.94
7	Alto	3.90	12.30	3.15	0.005	0.165	16.08
8	Baixo	6.90	19.30	2.80	0.003	0.132	12.94
9	Alto	6.20	36.00	5.81	0.117	0.354	26.84
10	Alto	3.50	9.10	2.60	0.032	0.132	10.33
11	Alto	6.90	27.20	3.94	0.008	0.110	10.28
12	Baixo	6.90	17.70	2.57	0.003	0.132	12.94
13	Moderado	3.90	12.50	3.21	0.006	0.096	9.05
14	Baixo	6.90	16.90	2.45	0.002	0.110	10.82
15	Moderado	3.70	13.60	3.68	0.018	0.096	7.94
16	Moderado	6.90	20.40	2.96	0.008	0.110	10.28
17	Alto	5.70	14.40	2.53	0.064	0.132	7.26
18	Moderado	6.10	16.70	2.74	0.044	0.165	12.66
19	Moderado	3.90	21.90	5.62	0.062	0.437	39.98
20	Moderado	6.00	16.80	2.80	0.049	0.110	6.41
21	Alto	5.90	15.20	2.58	0.229	0.383	19.97
22	Alto	6.90	18.80	2.72	0.017	0.165	15.06
23	Alto	6.30	19.30	3.06	0.086	0.274	20.57
24	Alto	3.80	9.70	2.55	0.006	0.096	9.05
25	Alto	6.90	17.30	2.51	0.005	0.088	8.34
26	Moderado	3.60	10.20	2.83	0.044	0.165	12.66
27	Moderado	3.90	11.20	2.87	0.008	0.110	10.28
28	Moderado	3.90	11.70	3.00	0.012	0.132	12.15
29	Moderado	6.10	16.30	2.67	0.038	0.148	11.43
30	Alto	6.60	18.00	2.73	0.110	0.338	25.62
31	Moderado	6.90	19.30	2.80	0.003	0.152	14.94
32	Moderado	3.60	10.20	2.83	0.044	0.165	12.66
33	Moderado	6.90	19.30	2.80	0.003	0.132	12.94
34	Moderado	6.90	19.30	2.80	0.002	0.110	10.82
35	Baixo	3.80	11.80	3.11	0.082	0.110	3.05
36	Alto	6.50	38.70	5.95	0.075	0.245	18.38
37	Moderado	5.30	14.00	2.64	0.035	0.088	5.49
38	Alto	6.90	17.80	2.58	0.003	0.132	12.94
39	Alto	6.90	20.00	2.90	0.003	0.132	12.94

caso	Risco Presumido	GAIL Pop	GAIL Ind	GAIL	Risco Id CLAUS	Risco Acum CLAUS	CLAUS
40	Alto	6.90	17.80	2.58	0.015	0.148	13.50
41	Alto	6.80	18.20	2.68	0.012	0.132	12.15
42	Moderado	6.90	20.40	2.96	0.008	0.110	10.28
43	Moderado	5.20	13.30	2.56	0.035	0.088	5.49
44	Moderado	6.10	16.90	2.77	0.015	0.088	7.41
45	Baixo	5.60	14.50	2.59	0.199	0.338	17.35
46	Baixo	6.90	19.70	2.86	0.008	0.110	10.28
47	Moderado	6.90	18.80	2.72	0.003	0.132	12.94
48	Alto	6.80	24.30	3.57	0.012	0.132	12.15
49	Alto	6.90	19.30	2.80	0.011	0.289	28.11
50	Alto	6.90	20.60	2.99	0.012	0.132	12.15
51	Moderado	2.70	7.80	2.89	0.035	0.088	5.49
52	Moderado	6.20	18.60	3.00	0.023	0.110	8.90
53	Alto	6.80	20.60	3.03	0.008	0.110	10.28
54	Alto	5.80	18.10	3.12	0.167	0.289	14.65
55	Baixo	4.00	10.60	2.65	0.062	0.088	2.77
56	Alto	6.90	21.00	3.04	0.003	0.123	12.04
57	Moderado	6.90	17.30	2.51	0.005	0.165	16.08
58	Alto	6.60	17.60	2.67	0.023	0.110	8.90
59	Baixo	2.80	14.90	5.32	0.279	0.460	25.10
60	Moderado	5.60	15.80	2.82	0.040	0.096	5.83
61	Baixo	6.30	16.90	2.68	0.044	0.165	12.66
62	Moderado	3.30	9.00	2.73	0.116	0.211	10.75
63	Baixo	6.90	18.80	2.72	0.005	0.165	16.08
64	Alto	6.80	17.90	2.63	0.017	0.165	15.06
65	Baixo	6.50	16.00	2.46	0.015	0.088	7.41
66	Alto	6.80	18.60	2.74	0.027	0.225	20.35
67	Alto	3.90	10.70	2.74	0.003	0.132	12.94
68	Alto	3.90	11.30	2.90	0.002	0.096	9.42
69	Alto	3.90	10.40	2.67	0.016	0.383	37.30
70	Alto	6.90	18.40	2.67	0.011	0.289	28.11
71	Moderado	6.90	19.30	2.80	0.003	0.132	12.94
72	Moderado	6.30	30.80	4.89	0.117	0.354	26.84
73	Alto	3.80	10.40	2.74	0.012	0.165	15.49
74	Moderado	6.30	15.90	2.52	0.018	0.096	7.94
75	Alto	6.50	27.90	4.29	0.032	0.132	10.33
76	Baixo	6.90	28.00	4.06	0.008	0.110	10.28
77	Alto	6.80	16.60	2.44	0.020	0.182	16.53
78	Alto	6.60	28.80	4.36	0.096	0.300	22.57
79	Alto	3.80	16.20	4.26	0.157	0.195	4.51
80	Alto	6.70	17.30	2.58	0.089	0.281	21.08
81	Alto	6.20	28.00	4.52	0.027	0.132	10.79
82	Alto	6.80	17.50	2.57	0.012	0.132	12.15
83	Alto	6.00	16.40	2.73	0.116	0.211	10.75
84	Alto	6.10	28.10	4.61	0.027	0.120	9.56
85	Alto	6.60	20.10	3.05	0.032	0.132	10.33

caso	Risco Presumido	GAIL Pop	GAIL Ind	GAIL	Risco Id CLAUS	Risco Acum CLAUS	CLAUS
86	Alto	6.80	36.70	5.40	0.056	0.399	36.33
87	Alto	6.60	21.90	3.32	0.110	0.338	25.62
88	Alto	6.60	22.90	3.47	0.018	0.096	7.94
89	Moderado	6.70	22.20	3.31	0.012	0.132	12.15
90	Alto	5.60	14.50	2.59	0.040	0.096	5.83
91	Alto	6.90	19.30	2.80	0.008	0.110	10.28
92	Moderado	6.90	17.80	2.58	0.003	0.132	12.94
93	Moderado	5.80	16.70	2.88	0.035	0.088	5.49
94	Alto	6.90	19.20	2.78	0.005	0.088	8.34
95	Alto	6.50	18.60	2.86	0.032	0.132	10.33
96	Moderado	3.60	9.30	2.58	0.032	0.132	10.33
97	Alto	3.90	10.70	2.74	0.011	0.289	28.11
98	Alto	3.70	10.70	2.89	0.032	0.132	10.33
99	Alto	6.90	18.40	2.67	0.003	0.132	12.94
100	Baixo	6.50	18.20	2.80	0.018	0.096	7.94
101	Alto	6.20	21.20	3.42	0.023	0.110	8.90
102	Alto	6.90	19.80	2.87	0.046	0.338	30.61
103	Alto	6.50	16.30	2.51	0.032	0.132	10.33
104	Alto	5.60	16.50	2.95	0.130	0.233	11.84
105	Moderado	6.40	20.10	3.14	0.036	0.143	11.10

OBS: índice das siglas anteriormente utilizadas:

- 1) **GAIL Pop:** valor de risco acumulativo de GAIL para uma mulher de mesma idade e mesma raça sem os fatores de risco apresentados pela paciente até os 90 anos.
- 2) **GAIL Ind:** valor de risco acumulativo de GAIL da paciente até os 90 anos.
- 3) **GAIL:** valor de risco relativo segundo GAIL individual para a paciente.
- 4) **Risco Id CLAUS:** valor de risco acumulativo de CLAUS específico para a idade da paciente.
- 5) **Risco Acum CLAUS:** valor de risco acumulativo de CLAUS desde o nascimento até os 79 anos, de cada paciente.
- 6) **CLAUS:** valor de risco acumulativo de CLAUS até os 79 anos, a partir da idade atual da paciente.

10. Apêndice

10.1. Apêndice 1

Descrição dos cálculos, segundo GAIL:

O modelo de GAIL utiliza-se das seguintes variáveis de cálculo:

- 1) idade da paciente;
- 2) idade à menarca;
- 3) idade do primeiro filho;
- 4) número de parentes de primeiro grau com câncer de mama;
- 5) número de biópsias prévias;
- 6) se há biópsia prévia: se tem hiperplasia atípica ou não;
- 7) raça.

Este modelo foi modificado pelo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project para ensaio clínico de prevenção de câncer de mama.

Foi elaborado um software interativo para medir o risco de uma mulher vir a ter câncer de mama invasivo, (IMS[®] Inc/Cardinal[®], Inc/1999).

10.2. Apêndice 2

Descrição dos cálculos segundo CLAUS:

O modelo de CLAUS utiliza-se das seguintes variáveis de cálculo:

- 1) idade da paciente;
- 2) número de parentes de primeiro grau com câncer de mama;
- 3) idade desse(s) parente(s) quando do diagnóstico de câncer de mama;
- 4) número de parentes de segundo grau com câncer de mama;
- 5) idade desse(s) parente(s) quando do diagnóstico de câncer de mama;

O modelo de CLAUS utiliza-se de tabelas com os riscos absolutos, de acordo com faixas etárias tanto da paciente quanto de seus parentes acometidos pela doença. São realizados cálculos de associação entre eles.