

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VANESSA BELO REYES

**ESTIMATIVA DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA, SEGUNDO O MODELO DE
GAIL, EM UMA POPULAÇÃO SUBMETIDA A RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO
EM PORTO ALEGRE**

ORIENTADORA: PROF^a. DRA. PATRICIA ASHTON-PROLLA

PORTO ALEGRE

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

VANESSA BELO REYES

**ESTIMATIVA DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA, SEGUNDO O MODELO DE
GAIL, EM UMA POPULAÇÃO SUBMETIDA A RASTREAMENTO MAMOGRAFICO
EM PORTO ALEGRE**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dra. Patrícia Ashton-Prolla

PORTO ALEGRE

2009

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Fundação Susan G Komen for the Cure, Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Dedico essa Dissertação de Mestrado a minha família, que muito me apoiou durante esse processo de aperfeiçoamento, especialmente, ao meu marido, Paulo Rogério D.C. de Aguiar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo carinho e amor com que me ensinaram os valores da vida.

Aos meus irmãos, pelo exemplo e companheirismo.

Ao meu marido, Paulo Rogério, pela enorme paciência, amor, lealdade e parceria em todos os momentos.

A minha segunda família, Eroê, Thais, vó Maria e Paulo Roberto, pelo carinho e ajuda de sempre.

À Professora Dra. Patrícia Ashton-Prolla, a quem devo muito, por seu exemplo, sua incansável ajuda e orientação, e pelo apoio quando pensei em desistir.

À Professora Dra. Suzi Camey, pela dedicação, disponibilidade e competência profissional, estabelecendo as ferramentas fundamentais para a análise dos dados.

Aos Professores Dr. Roberto Giugliani e Dra. Maira Caleffi, pela confiança e oportunidade oferecidas a mim na condução dessa pesquisa.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas que fizeram parte de meu crescimento pessoal e profissional nestes últimos dois anos.

Aos colegas e amigos do Núcleo Mama Porto Alegre pelo apoio à realização deste projeto, em especial, Karen Barboza de Pereira e Giovana Skonieski a quem admiro pela competência e dedicação às atividades que desempenham.

Às colegas Juliana Giacomazzi, Ernestina Aguiar, Aishameriane Schmidt, Ingrid Ewald pelo companheirismo, amizade, disposição e prontidão para ajudar.

Ao Centro de Hematologia e Oncologia, pela compreensão, confiança e incentivo ao meu trabalho, especialmente ao Dr. Gabriel Prolla e a Enfermeira Anneliese Jahns Kretzchmann, pela indicação do grupo de pesquisa e pelo exemplo de profissionais.

Às demais pessoas que contribuíram e incentivaram de alguma forma a realização deste trabalho; a todos o meu mais sincero obrigado.

“Aprende a dizer a verdade com propriedade e a propósito; e, se vossos esforços não puderem servir para efetuar o bem, que sirvam ao menos para diminuir a intensidade do mal; porque tudo só será bom e perfeito, quando os próprios homens forem bons e perfeitos; e até lá, os séculos passarão.”

Thomas More, A Utopia, 1516.

RESUMO

Introdução: No Sul do Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de óbito por câncer em mulheres entre 30-69 anos de idade e se observam taxas crescentes de incidência e mortalidade pela doença. Vários modelos para estimativa do risco de desenvolver câncer de mama foram criados na Europa e América do Norte, sendo que um dos modelos mais utilizados é o de Gail. Este modelo foi validado na América do Norte, mas não há relatos publicados disponíveis nas principais bases de dados sobre a sua performance e sobre o comportamento de suas variáveis em mulheres na América Latina. No Brasil, relatos sobre o perfil de risco para câncer de mama em mulheres submetidas a rastreamento mamográfico são inexistentes.

Materiais e métodos: Estudo transversal descritivo, em amostra não-selecionada de 3665 mulheres de 40 a 69 anos, sem câncer de mama e participantes de um programa de rastreamento mamográfico populacional na cidade de Porto Alegre, Sul do Brasil. Informações clínicas e radiológicas foram obtidas por revisão de prontuário e as estimativas de risco para câncer de mama foram calculadas utilizando o modelo de Gail (modelo de Gail versão 2).

Resultados: A idade média da amostra de 3665 mulheres foi 51,2 anos e 81,2% autodenominaram-se brancas. As idades médias na menarca e nascimento do primeiro filho vivo foram 12,9 e 21,5 anos, respectivamente. Apenas 97 (2,6%) haviam realizado biópsia, e destas, apenas uma apresentou hiperplasia. História familiar de 1º grau de câncer de mama foi relatada por 4,5% das mulheres. As estimativas médias da amostra de desenvolver câncer de mama pelo modelo de Gail em 5 anos e até os 90 anos de idade foram 1,0% (range 0,4-4,8%; SD=0,4) e 7,9% (range 2,6-39,0%, SD=2,6), respectivamente. Utilizando o mesmo modelo, 6,7% das mulheres apresentaram risco estimado de desenvolver câncer de mama $\geq 1,67\%$ em 5 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à IMC ($p=0,423$) e BI-RADS ($p=0,954$). Entretanto, foi observado diferença estatisticamente significativa nesta estimativa em relação às diferentes categorias de densidade mamográfica; quanto maior o Gail vital, maior a densidade mamográfica (categorias A+B em relação às demais; $p<0,001$).

Conclusões: A amostra estudada apresentou um risco estimado dentro do esperado para a população geral, de acordo com o esperado em outros países. Nenhum dos fatores de risco tradicionalmente incluídos no modelo de Gail foi muito prevalente. A validação deste modelo na América Latina deve ser realizada e talvez a inclusão de outras variáveis, como densidade mamográfica e IMC, pode melhorar sua acurácia.

Palavras-chave: Câncer de mama; Modelo de Gail.

ABSTRACT

Background: In southern Brazil, breast cancer is the main cause of death from cancer in women between the ages of 30 and 69 years; and increasing rates of incidence and mortality caused by this disease have been observed. Several models to estimate risk of developing breast cancer have been created in Europe and North America. The Gail model, one of the most frequently used methods, has been validated in North America, but no published reports are available in main databases about its performance and accuracy in Latin American women. In Brazil, there are no reports on the breast cancer risk profile of women submitted to mammographic screening.

Methods: Cross-sectional descriptive study, in an unselected sample of 3,665 women aged 40-69 years, unaffected by breast cancer, and participating in a mammographic screening program in the city of Porto Alegre, southern Brazil an area with high breast cancer incidence and mortality rates. Clinical and radiological data were obtained by review of medical records and estimates of risk for breast cancer were calculated using the Gail model (version 2).

Results: Mean age was 51.2 years and 81.2% of the women declared themselves as white. Mean ages of menarche and birth of the first live birth were 12.9 and 21.5 years, respectively. Only 97 (2.6%) of the women had been submitted to a breast biopsy, and only one was diagnosed with atypical hyperplasia. Breast cancer in first degree relatives was reported by 4.5%. Mean estimates for developing breast cancer were 1.0% (range: 0.4-4.8%; SD=0.4) and 7.9% (range 2.6-39.0%, SD=2.6) in 5 years and by age 90, respectively. A 5-year estimated breast cancer risk $\geq 1.67\%$ was observed in 6.7% of the sample. No statistically significant difference of Gail vital was observed in relation to BMI ($p=0.423$) and BI-RADS ($p=0.954$). However, we observed a significant difference in this estimation with different categories of breast density, with higher risk estimates in women with higher breast densities (categories A+B in relation to others categories; $p<0.001$).

Conclusions: The sample studied presented risk estimates within the expected range for the general population in other countries. None of the breast cancer risk factors traditionally included in the Gail model was overrepresented. A validation of this model in Latin America should be done, and maybe the addition of more variables, such as mammographic density and BMI, could improve its accuracy.

Keywords: Breast cancer; Gail model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Incidência de câncer de mama, por 100.000 mulheres, no Brasil.....	16
Figura 2 –	Modelo de Gail – programa de cálculo de risco do <i>National Cancer Institute</i> (NCI).....	22
Figura 3 –	Organograma de classificação de risco genético para câncer de mama.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Relação dos estudos realizados com mulheres em rastreamento mamográfico.....	31
Tabela 2 –	Variáveis utilizadas nos modelos de Gail, Claus e Tyrer-Cuzick.....	33
Tabela 3 –	Classificação de exame de mamografia pelo Sistema BI-RADS.....	43
Tabela 4 –	Categorias de densidade da mama.....	44
Tabela 5 –	Fatores de risco para câncer de mama.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AHMV	- Associação Hospitalar Moinhos de Vento
BCDDP	- <i>Breast Cancer Detection Demonstration Project</i>
BCPT	- <i>Breast Cancer Prevention Trial</i>
BIRADS	- <i>Breast Image Reporting and Data System</i>
BRCA1	- <i>Breast Cancer Gene 1</i>
BRCA2	- <i>Breast Cancer Gene 2</i>
CASH	- <i>Cancer and Steroid Hormone Study</i>
DP	- Desvio Padrão
GPPG	- Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
EUA	- Estados Unidos da América
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBIS	- <i>International Breast Intervention Study</i>
IC	- Intervalo de Confiança
IEP	- Instituto de Ensino e Pesquisa
IMAMA	- Instituto da Mama de Porto Alegre
IMC	- Índice de massa corporal
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LCIS	- Carcinoma lobular in situ
NCI	- <i>National Cancer Institute</i>
NMPOA	- Núcleo Mama Porto Alegre
NSABP	- <i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
NHS	- <i>Nurses' Health Study</i>
PSF	- Programa da Saúde da Família
R5A	- Risco em 5 Anos
RCV	- Risco Cumulativo Vital
RR	- Risco Relativo
RS	- Estado do Rio Grande do Sul
SEER	- <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SMS	- Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre

- TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TRH - Terapia de reposição hormonal
- UBS - Unidade Básica de Saúde
- UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 CÂNCER DE MAMA:DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
2.2 MODELO DE GAIL.....	19
2.2.1 Estudos de Validação do Modelo de Gail	23
2.2.1.1 Constantino <i>et al</i> (1999).....	23
2.2.1.2 Spiegelman <i>et al</i> (1994).....	24
2.2.1.3 Bondy <i>et al</i> (1994).....	24
2.2.1.4 Rockhill <i>et al</i> (2001).....	25
2.2.2 Outros Estudos que Testaram o Modelo de Gail	26
2.3 TABELAS DE CLAUS.....	29
2.4 MODELO DE TYRER-CUZICK.....	32
2.5 ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE MODELOS DE RISCO.....	33
2.6 APLICAÇÃO DOS MODELOS DE CÁLCULO DE RISCO GENÉTICO DE CÂNCER DE MAMA NA POPULAÇÃO.....	
2.7 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA CONSIDERADOS POR GAIL.....	
2.7.1 Idade	36
2.7.2 Menarca	37
2.7.3 Gestação	38
2.7.4 Biópsia Mamária e Hiperplasia Atípica	39
2.7.5 Familiares de 1º Grau com Câncer de Mama	40
2.7.6 Etnia	41
2.8 OUTROS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA.....	41
2.8.1 Densidade Mamária e BI-RADS	42
2.8.2 Amamentação	44
2.8.3 Terapia de Reposição Hormonal	45
2.9 MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO E REDUÇÃO DO RISCO DE CÂNCER DE MAMA: TAMOXIFENO E RALOXIFENO.....	
2.10 COORTE NMPOA.....	49
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	51
3.1 JUSTIFICATIVA.....	51
3.2 OBJETIVO GERAL.....	52
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
5 ARTIGO CIENTÍFICO	60
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	83
ANEXO 2 – Ficha de Risco.....	85
ANEXO 3 – Ficha de Anamnese.....	87
ANEXO 4 – Artigo 2: <i>Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care</i>	

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços em prevenção, diagnóstico e tratamento, o câncer de mama permanece sendo o tumor maligno mais comum em mulheres e a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos (15%), precedido apenas de câncer de pulmão em mulheres (26%) (Weik *et al*, 2005; American Cancer Society, 2008).

Da mesma forma no Brasil, as taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama estão em ascensão permanente. Segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA – (2008), o câncer de mama é um agravante no quadro da saúde pública, representando aproximadamente 20% do total dos diagnósticos de câncer e 15% das mortes por câncer no país. Quanto à mortalidade, o câncer de mama aparece em primeiro lugar e com taxas crescentes de mortalidade, seguido por câncer de pulmão e de intestino em mulheres (Parkin *et al*, 2002).

A região Sul do Brasil, compreendida pelos Estados Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (RS), tem a segunda maior incidência de câncer de mama no país (67,1/100.000 mulheres), perdendo apenas para a região Sudeste (INCA, 2008). O RS, por sua vez, apresenta uma das maiores taxas de incidência (85,5/100.000 mulheres) e mortalidade por esta doença do Brasil, conforme Figura 1. Segundo Cadaval Gonçalves *et al* (2007),

“há uma tendência de aumento da mortalidade por câncer de mama nos três Estados da Região Sul do Brasil, com taxa 0,47 de aumento de óbitos por ano, independente do Estado. É importante ressaltar que o Rio Grande do Sul parte de um patamar mais elevado, apresentando uma taxa média (14,45) de mortalidade significativamente maior que os outros dois Estados ($p < 0,001$). Esses dados podem ser conseqüentes à

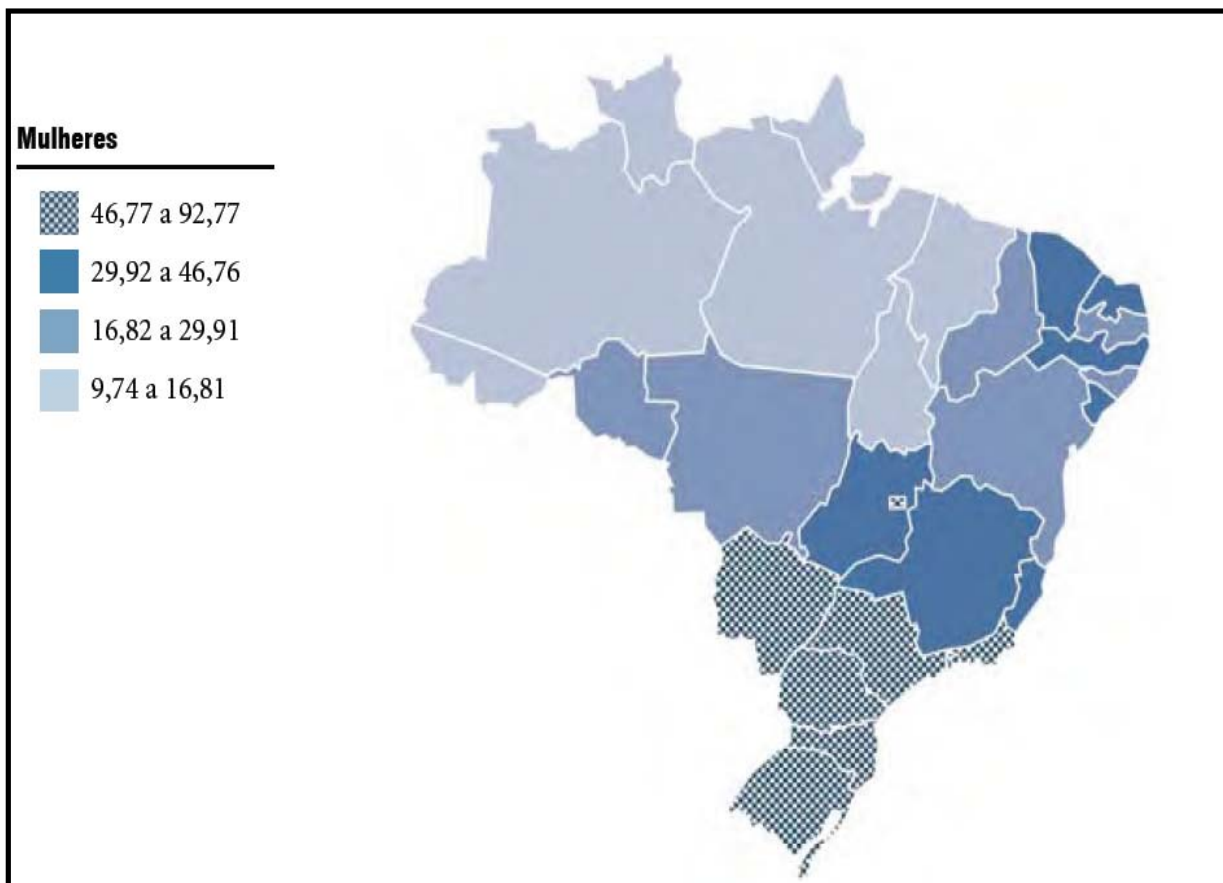
tendência crescente da incidência dessa doença associada à deficiência no diagnóstico precoce, terapêutica e seguimento inadequados.”

No RS, o câncer de mama é a primeira causa de óbito por câncer em mulheres entre 30-69 anos de idade (INCA, 2008). A capital do Estado – Porto Alegre – também registra taxas surpreendentemente elevadas de incidência e mortalidade pela doença (Brito *et al*, 2008). Não existe uma explicação clara para as altas taxas de incidência de câncer de mama no RS e em Porto Alegre. É provável que resulte de múltiplos fatores, incluindo aspectos sociais, culturais, ambientais e genéticos.

Devido ao crescente aumento nas taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama mundialmente, vários modelos de cálculo de risco foram criados para estimar a chance que uma mulher tem de desenvolver a doença. Entre eles, os mais utilizados são as Tabelas de Claus, o modelo de Ford, o modelo de Gail e, mais recentemente, o modelo de Tyrer-Cuzick (Euhus *et al*, 2001; Amir *et al*, 2003).

O modelo de Tyrer-Cuzick, criado em 2004, parece ser o mais acurado pois reúne um maior número de variáveis para o cálculo de risco de câncer de mama. Além das variáveis consideradas por Gail, (idade atual da mulher, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho vivo, história familiar de primeiro grau de câncer de mama, número de biópsias de mama realizadas, número de atipias e raça) ele acrescenta menopausa, índice de massa corporal (IMC), história de carcinoma lobular in situ (LCIS), história familiar de segundo grau de câncer de mama, idade ao diagnóstico de câncer de mama, câncer de mama bilateral na família, câncer de ovário na família e câncer de mama masculino (Tyrer *et al*, 2004; Amir *et al*, 2003).

Figura 1: Incidência de câncer de mama, por 100.000 mulheres, no Brasil.



Fonte: INCA, 2009.

Embora pareça ser o mais completo, o modelo de Tyrer-Cuzick não é o mais utilizado para estimar o risco de câncer de mama. Segundo Euhus *et al* (2001), o modelo de Gail é o mais aplicado em todo o mundo. Criado por Mitchell Gail e colaboradores em 1989, através do estudo *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP), este modelo de cálculo de risco estima o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama cinco anos após a aferição (Gail atual) e aos noventa anos (Gail vital), considerando os fatores de risco citados anteriormente (Gail *et al*, 1989).

Portanto, devido à crescente preocupação da população e do Estado com o câncer de mama criou-se o Centro de Referência na Saúde da Mama chamado Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA) com várias instituições parceiras. No NMPOA as mulheres têm acesso à prevenção, detecção e tratamento das patologias mamárias. As mulheres que participam do rastreamento são a população desta dissertação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER DE MAMA: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama (INCA, 2008).

As estatísticas divulgadas pelo *National Cancer Institute*, sobre dados dos Estados Unidos, mostram que 12,7% das mulheres nascidas nesse país serão diagnosticadas com câncer de mama em um algum momento da vida (estatísticas referentes ao período de 1975-2003). Esta informação é referente à população geral, não necessariamente submetida a rastreamento mamográfico anual (*National Cancer Institute*, 2009; Feuer *et al*, 1993).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) divulgou as novas estimativas de câncer no Brasil. Estima-se 470.000 novos casos da doença no país entre os anos de 2008 e 2009. O câncer de mama aparece como terceiro colocado geral (homens

e mulheres) e como primeiro em mulheres, seguido de câncer de colo de útero. Espera-se 51 novos casos de câncer de mama a cada 100.000 mulheres no país (INCA, 2008).

Dependendo da localização geográfica, o perfil dos tipos de câncer se assemelha ora a países desenvolvidos, ora a países em desenvolvimento. De acordo com a estatística Santini do INCA, a região Sul possui altas taxas de urbanização, desenvolvimento socioeconômico e grande número de pessoas idosas, portanto, o perfil do câncer na região possui características semelhantes a dos países desenvolvidos (INCA, 2008).

Em 2008, a região Norte foi a única em que o câncer de colo de útero aparece em primeiro lugar em incidência entre mulheres, superando o câncer de mama. Nas demais regiões, o câncer de mama aparece como tipo de câncer mais incidente. Dentre estas, o Estado do Rio Grande do Sul é o segundo maior em incidência, com uma estimativa de 85,5 novos casos a cada 100.000 mulheres, perdendo apenas para o Rio de Janeiro (92,7/100.000) (INCA, 2008).

A mortalidade por câncer de mama no Brasil também é maior nas regiões Sul e Sudeste, alcançando uma taxa bruta de 7,7 a 18,4 por 100.000 mulheres, nos registros de 1995 a 1999 (INCA, 2008).

Apesar de ser considerado como tendo um bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam altas no Brasil, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2008).

Tendo em vista as altas taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama, observadas mundialmente, foram criados vários modelos de estimativa de risco baseados em história familiar, exposição hormonal, idade atual da mulher, medidas antropométricas, entre outros, com escopo de prevenir o surgimento da doença em estágios avançados. Salientamos o modelo de Gail, as tabelas de Claus, e o modelo de Tyrer-Cuzick como os mais comumente utilizados na prática clínica.

2.2 MODELO DE GAIL

O modelo de Gail foi criado em 1989 por Mitchell Gail e colaboradores com o objetivo de disponibilizar um “método para estimar a chance que uma mulher, com idade e fatores de risco conhecidos, tem de desenvolver câncer de mama em um período específico de tempo” (Gail *et al*, 1989). Para tanto, Gail *et al* (1989) realizaram um estudo tipo caso-controle na década de 1970 com 5998 mulheres provenientes do *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP).

O estudo de Gail foi conduzido com mulheres brancas com carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo – casos – e os controles foram selecionados entre mulheres brancas que nunca tiveram indicação de biópsia durante o período de rastreamento do estudo. Foram incluídos 2852 casos e 3146 controles. O grupo estudou uma variedade de fatores que poderiam ser preditores de câncer de mama. Os maiores preditores de risco na população estudada, além da idade atual da mulher, foram menarca precoce (antes dos 12 anos de idade), idade avançada ao nascimento do primeiro filho vivo, (após 30 anos de idade) múltiplas biópsias de mama prévias,

presença de hiperplasia atípica em alguma biópsia, história de câncer de mama em familiares de primeiro grau e raça (Gail *et al*, 1989).

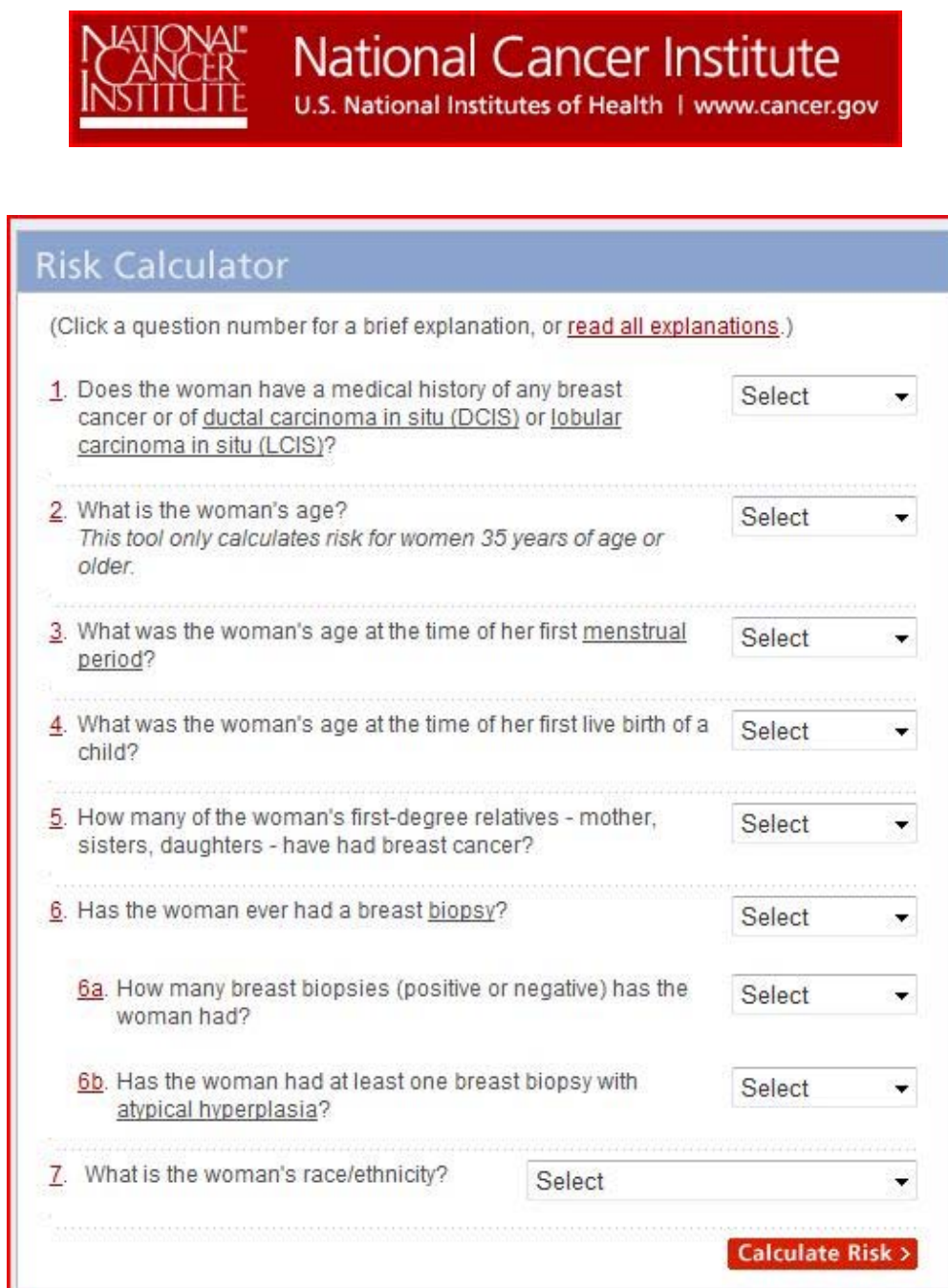
A partir deste estudo foi estabelecida uma metodologia para, a partir dos fatores de risco definidos por Gail, estimar o risco de mulheres desenvolverem câncer de mama invasivo e *in situ* ao longo da vida. Convencionou-se chamar o risco estimado para os 5 anos seguintes à data de avaliação de “Gail atual” e o risco até os 90 anos da mulher de “Gail vital”.

O modelo de Gail é provavelmente o instrumento mais conhecido e usado como método de estimativa de risco para câncer de mama. Existe, inclusive, um programa de computador interativo criado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (NCI, EUA: <http://cancertrials.nci.nih.gov/>) no qual são preenchidos os campos referentes aos fatores de risco já mencionados, para posterior cálculo do risco da paciente de desenvolver câncer de mama nos períodos esperados (nos próximos 5 anos e até os 90 anos da idade) (Figura 2). O modelo de Gail foi modificado pelo grupo de investigadores de um grande projeto norte-americano de prevenção do câncer de mama para estimar apenas o risco de desenvolver câncer de mama do tipo invasivo ao longo da vida, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP; <http://www.nsabp.pitt.edu/>) para uso no primeiro estudo de Prevenção de Câncer de Mama nos EUA, o *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) (Abrams *et al* 1998).

Mais recentemente, foi proposta uma nova alteração do modelo de Gail (Chen *et al*, 2006) que inclui peso e densidade mamária aos fatores de risco já conhecidos. A nova versão do modelo ainda não é oficial, mas já apresentou diferenças significativas em relação ao modelo original. Segundo Chen *et al* (2006), o novo

modelo de Gail predisse riscos de câncer de mama mais elevados em mulheres com mamas mais densas.

Figura 2: Modelo de Gail – programa de cálculo de risco do National Cancer Institute (Endereço eletrônico: <http://cancertrials.nci.nih.gov/>).



The image shows the National Cancer Institute Risk Calculator interface. At the top, there is a red banner with the National Cancer Institute logo and the text "National Cancer Institute U.S. National Institutes of Health | www.cancer.gov". Below the banner, the page is titled "Risk Calculator" in a blue header. The main content area contains a list of seven questions, each followed by a "Select" dropdown menu. The questions are: 1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)? 2. What is the woman's age? This tool only calculates risk for women 35 years of age or older. 3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period? 4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child? 5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer? 6. Has the woman ever had a breast biopsy? 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had? 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia? 7. What is the woman's race/ethnicity? At the bottom right of the form, there is a red button labeled "Calculate Risk >".

NATIONAL CANCER INSTITUTE National Cancer Institute
U.S. National Institutes of Health | www.cancer.gov

Risk Calculator

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?
2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
6. Has the woman ever had a breast biopsy?
- 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
- 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
7. What is the woman's race/ethnicity?

Calculate Risk >

2.2.1 Estudos de Validação do Modelo de Gail

Desde a descrição original do modelo de Gail, vários estudos foram conduzidos com o intuito de avaliar este instrumento como preditor de risco para câncer invasivo da mama em diferentes populações. Os quatro estudos descritos a seguir são exemplos destas validações em diferentes populações.

2.2.1.1 Constantino *et al* (1999). Este é o estudo que apresentou uma modificação do modelo para considerar apenas o câncer de mama invasivo como desfecho para calcular o risco. Devido a esta modificação, o modelo é referenciado pelos autores como “modelo de Gail 2” (Constantino *et al*, 1999). Para sua realização foram utilizados dados do braço placebo do BCPT. O objetivo do estudo foi validar os dois modelos – o original, chamado de “modelo 1” e o modelo 2 – baseado na sua aplicabilidade em mulheres participantes de rastreamento mamográfico anual. Foram recrutadas 5969 mulheres brancas, com no mínimo 35 anos de idade, sem história prévia de câncer de mama. A média de acompanhamento dessas pacientes foi de 48,4 meses, sendo os dados comparados a partir de casos esperados (E) e observados (O) de câncer de mama. Em relação ao risco absoluto, as razões de casos E/O dos modelos 1 e 2, respectivamente, foram de 0.84 (IC95%: 0.73 – 0.97) e de 1.03 (IC95%: 0.88 – 1.21). Ao final do estudo, os autores observaram que, apesar de suas limitações, ambos os modelos ofereciam informações úteis no que tange fatores de risco para câncer de mama em mulheres que planejam participar de um programa de rastreamento com mamografia anual.

Constantino *et al* (1999) sugeriram ainda que estudos incluindo mulheres participantes de rastreamento mamográfico anual e com risco estimado de câncer de mama em 5 anos menor que 1,67% fossem realizados para avaliação da aplicabilidade do modelo de Gail em populações de baixo risco.

2.2.1.2 Spiegelman *et al* (1994). Estes autores conduziram um estudo de validação do modelo de Gail pela Escola de Saúde Pública de Harvard. Foram recrutadas 115.172 mulheres sem câncer de mama, não participantes de programa de rastreamento mamográfico e provenientes do *Nurses' Health Study* (NHS), as quais foram acompanhadas por 12 anos. O objetivo do estudo foi avaliar a habilidade do modelo de Gail em estimar, acuradamente, o risco individual de câncer de mama. Para tanto, foram comparados o número de casos esperados pelo modelo de Gail com o número de casos observados pelo NHS. Os resultados mostraram que o modelo superestimou o risco absoluto de câncer de mama em 33% (IC 95%: 28 - 39%) e superestimou o risco em mulheres jovens que não fazem rastreamento mamográfico regular. O coeficiente de correlação entre E/O foi de 0.67 demonstrando que o modelo “é menos do que satisfatório para ranquear níveis individuais de risco de câncer de mama.” Portanto, Spiegelman *et al* (1994) concluíram que o desempenho do modelo foi insatisfatório para estimar o risco individual de câncer de mama em mulheres com idade entre 25 e 61 anos que não participam de programas de rastreamento mamográfico.

2.2.1.3 Bondy *et al* (1994) Este estudo, realizado em Houston (EUA), incluiu mulheres com história familiar de câncer de mama provenientes do Projeto de

Rastreamento da Mama da Sociedade de Câncer Americana – Texas. O objetivo do estudo foi avaliar a acurácia do modelo de Gail em mulheres com o perfil citado acima. Os autores acompanharam uma coorte prospectivamente e compararam casos esperados e observados de câncer de mama usando dados do BCDDP e do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) – programa do *National Cancer Institute* (NCI) com seus próprios resultados. Segundo os autores, o modelo de Gail estimou adequadamente o risco em mulheres aderentes ao programa de rastreamento mamográfico da Sociedade de Câncer Americana (E/O = 1,12; IC95%: 0,75 – 1,61), mas superestimou o risco naquelas não aderentes. Pareceu haver, também, superestimativa em mulheres com menos de 60 anos e subestimativa em mulheres mais velhas. Ao final do estudo, os autores concluíram que o modelo de Gail estimou o risco adequadamente em mulheres participantes de programas de rastreamento anual e com história familiar de câncer de mama.

2.2.1.4 Rockhill et al (2001) Estudo mais recente realizado na Escola de Medicina de Harvard, em Boston (EUA). O objetivo foi avaliar a acurácia do modelo 2 de Gail – proposto por Constantino et al (1999) – em mulheres participantes do *Nurses' Health Study* (NHS). Foram acompanhadas 82.109 mulheres brancas com idade entre 45 e 71 anos por 5 anos. De um modo geral o modelo foi adequado para a amostra estudada (E/O = 0,94; IC95%: 0,89 – 0,99), mas subestimou o risco em mulheres com menos de 60 anos. Nas que realizam acompanhamento com mamografia anual o modelo de Gail também mostrou-se adequado (E/O = 0,93 IC95%: 0,87 – 0,99). Os autores concluíram que o modelo Gail 2 adequou-se bem à amostra estudada no

que se refere à previsão de casos de câncer de mama em um grupo com um fator de risco específico, mas individualmente não pareceu ter o mesmo poder preditivo.

2.2.2 Outros Estudos que Testaram o Modelo de Gail

Todos os estudos de validação citados anteriormente foram conduzidos em populações norte-americanas. Entretanto, o modelo de Gail vem sendo avaliado em todo o mundo, para demonstrar a sua capacidade em prever o risco de câncer de mama em mulheres de etnias diferentes.

Fora dos EUA, Medina-Franco *et al* (2004) realizaram um estudo descritivo com mulheres atendidas em um ambulatório de mastologia de um centro de referência terciária, na Cidade do México. Foram incluídas 1000 mulheres, com idade entre 20 e 85 anos, sem história pessoal de câncer de mama. Um questionário foi aplicado e os riscos atual e vital dessas mulheres desenvolverem câncer de mama invasivo foram calculados segundo os critérios de Gail 2. A média de idade foi de 50 anos. Cento e quatro pacientes (10,4%) tinham pelo menos um familiar de primeiro grau com câncer de mama. O risco atual estimado foi de 1,2% (IC95%: 0-5,7%) e o risco vital estimado foi de 9,3% (IC95%: 1,4-30,1%). Aproximadamente 25,6% das mulheres incluídas tiveram risco estimado em cinco anos maior que 1,67%. E apenas 57% das mulheres relataram realizar mamografia anual. Segundo os autores, a amostra estudada continha uma proporção de mulheres em alto risco menor do que a população americana. Esta amostra seria acompanhada prospectivamente com o objetivo de validar o modelo de Gail neste grupo de pacientes (Medina-Franco *et al*, 2004).

Na Europa está descrita uma pesquisa sobre Gail na população de Valença (Espanha) entre 2000 e 2001, conduzida por Pastor Climente *et al* (2005). Foi um estudo transversal que incluiu 685 mulheres com câncer de mama às quais foi aplicado um questionário com as variáveis para cálculo de risco do modelo de Gail para avaliar se o risco que elas apresentavam era condizente com sua nova situação de vida (câncer de mama). Apenas o risco atual foi estimado. Os resultados mostraram que apenas 40% da amostra identificada seria classificada como alto risco pelo modelo de Gail. Os autores concluíram que o modelo de Gail não foi adequado para a população de Valença e que seria necessário incluir outros fatores de risco para identificar mais pacientes nesta área (Pastor Climente *et al*, 2005).

Outro estudo interessante sobre o modelo de Gail foi o realizado por Novotny *et al* (2006). Os pesquisadores conduziram um estudo tipo caso-controle com mulheres da República Tcheca. O objetivo foi avaliar a validade do modelo de Gail nesta população e desenvolver um modelo local usando os mesmos métodos que Gail *et al* (1989) utilizaram para a elaboração do modelo. Os dados foram coletados a partir de questionários durante 43 meses. Foram incluídos 4598 casos (mulheres com diagnóstico de câncer de mama) e 4598 controles (mulheres híginas). As conclusões dos autores foram de que o modelo de Gail não foi capaz de distinguir os casos e os controles na amostra estudada, tendo em vista que a média de risco atual para os casos foi de $1,375 \pm 0,692$ e para o grupo controle, $1,379 \pm 0,668$; e a média de risco ao longo da vida para casos e controles foi de, respectivamente, $8,028 \pm 3,506$ e $7,990 \pm 3,184$. Portanto, o modelo de Gail não pareceu ser adequado para a população da República Tcheca (Novotny *et al*, 2006).

Além desses estudos, Kaur *et al* (2004) realizaram uma revisão retrospectiva com 1458 índias americanas e mulheres nativas do Alaska pertencentes a programas de rastreamento mamográfico nos estados de Dakota do Sul, Arizona e Alaska. O objetivo da pesquisa foi estimar os riscos absoluto e relativo, segundo o modelo de Gail, dessas mulheres desenvolverem câncer de mama. A média de idade das mulheres avaliadas foi de 52,4 anos. Os autores concluíram que os dados obtidos foram úteis para gerar estimativas preliminares de risco de câncer de mama na população em estudo (Kaur *et al*, 2004).

Abu-Rustum *et al* (2001) realizaram um estudo prospectivo com mulheres indigentes em um hospital público de Chicago (EUA). O objetivo foi estimar o risco atual de câncer de mama nessas mulheres que vinham para uma avaliação ginecológica. As idades variaram entre 35 e 60 anos. Foram incluídas 319 pacientes, sendo 38% com história de câncer ginecológico. A amostra incluiu 65% de afro-americanas, 16% caucasianas, 14% hispânicas e 5% orientais. Oito (2,5%) mulheres apresentaram risco em 5 anos $\geq 1,67\%$ sendo a média deste risco igual a 0,68% (0,55% em afro-americanas versus 0,90% caucasianas/outros, $p < 0,001$). Os autores concluíram que as afro-americanas parecem ter um risco atual menor quando comparadas com as demais pacientes (Abu-Rustum *et al*, 2001).

Por fim, existe um estudo realizado em Massachusetts (EUA), em 2001, com o intuito de verificar a habilidade do modelo de Gail em estimar risco de câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos. Os autores compararam o risco atual estimado de um grupo de 124 mulheres com câncer de mama (ductal e invasor) com duas coortes, sendo a primeira composta por 107 mulheres submetidas à biópsia de mama devido a uma condição benigna e, a segunda coorte

composta por 129 enfermeiras da própria instituição sem história pessoal de câncer de mama. De um modo geral o modelo de Gail falhou em diferenciar mulheres com risco iminente de desenvolver câncer de mama daquelas pertencentes aos dois controles populacionais (MacKarem *et al*, 2001).

Os resultados mostraram que o modelo de Gail não é adequado para estimar o risco individual imediato em mulheres com menos de 40 anos. Os autores salientam que no estudo original do modelo de Gail (Gail *et al*, 1989) as mulheres com idade inferior a quarenta anos eram apenas 3,8% da amostra com câncer de mama. Portanto, os fatores de risco foram descritos a partir de uma população predominantemente mais velha. Talvez por isso o modelo de Gail não seja um bom modelo de cálculo de risco em mulheres com menos de quarenta anos (MacKarem *et al*, 2001).

Cabe ressaltar que dentre os estudos realizados sobre o modelo de Gail apenas três foram conduzidos exclusivamente com mulheres participantes de acompanhamento mamográfico (Abu-Rustum *et al*, 2001; Kaur *et al*, 2004; Medina-Franco *et al*, 2004), como mostra a Tabela 1. Esse achado foi surpreendente, uma vez que esse modelo foi justamente criado para estimar o risco de mulheres, que participam de acompanhamento mamográfico, desenvolverem câncer de mama ao longo da vida.

2.3 TABELAS DE CLAUS

As Tabelas de Claus foram desenvolvidas com base no estudo *Cancer and Steroid Hormone Study (CASH)* nos Estados Unidos e são usadas para determinar o

risco cumulativo para diversas faixas etárias, de acordo com o número de familiares de primeiro ou segundo grau afetados por câncer de mama e a idade ao diagnóstico (Claus *et al*, 1994).

Portanto, este modelo é útil em mulheres com história familiar de câncer de mama. Ele considera a idade da paciente e a história materna e paterna da doença até o segundo grau de parentesco, além de usar as idades ao diagnóstico para o cálculo do risco. A partir dos dados informados é possível calcular-se o risco específico da idade da paciente e o risco cumulativo de desenvolver câncer de mama (Bondy e Newman, 2006).

Apesar de ser o modelo que melhor considera a história familiar, ele não inclui na estimativa de risco câncer de mama bilateral, câncer de mama masculino e câncer de ovário, e desconsidera todos os outros fatores de risco não relacionados à história familiar, como exposição hormonal, patologias pregressas (Euhus *et al*, 2001)

Tabela 1: Relação dos estudos realizados com mulheres em rastreamento mamográfico.

Estudo	Amostra	Local/Etnia	Desenho	Objetivos	Conclusões
Abu-Rustum <i>et al</i> , 2001	319	Chicago (EUA)/ Afro-americanas (65% da amostra)	Transversal	Estimar o risco em 5 anos de câncer de mama em mulheres indigentes de um hospital público de Chicago. Determinar se o uso rotineiro do modelo de Gail em rastreamento pode identificar mulheres em alto risco de câncer de mama.	Estratificação de riscos segundo raças – afro-americanas tem risco menor do que as outras raças. O modelo de Gail pode identificar mulheres indigentes com alto risco de desenvolver câncer de mama. Mulheres com ≥ 60 anos são consideradas de alto risco e, portanto, elegíveis para uso de quimioprofilaxia.
Kaur <i>et al</i> , 2004	1458	Dakota do Sul, Arizona e Alaska (EUA)/ Índios e nativos do Alaska	Transversal	Estimar o risco de câncer de mama nas populações de índios americanos e nativos do Alaska.	O modelo indicou altas taxas de câncer de mama na população estudada. Os dados obtidos foram úteis na geração de estimativas de risco preliminares, entretanto, faz-se necessária a condução de um estudo maior para confirmação dos achados.
Medina-Franco <i>et al</i> , 2004	1000	México/ hispânicos	Transversal	Estimar o risco de câncer de mama, segundo Gail, em pacientes mexicanas.	Proporção de pacientes de alto risco nesta amostra é menor do que as dos estudos americanos.

2.4 MODELO DE TYRER-CUZICK

Tyrer *et al* (2004) criaram o modelo de Tyrer-Cuzick, criado para o *International Breast Intervention Study* (IBIS) que integra história familiar detalhada, história reprodutiva pessoal e exposição a estrógeno e presença de hiperplasia atípica de mama, além de incluir fatores adicionais de risco para câncer de mama além dos utilizados pelo modelo de Gail, como índice de massa corporal (Tyrer *et al*, 2004). Talvez este seja o modelo mais acurado para estimar o risco de desenvolver câncer de mama, entretanto, não é um modelo prático para ser usado na rotina clínica, pois requer uma longa entrevista para descrição do heredograma.

Em geral esses modelos não são muito abrangentes no que se refere a fatores de risco. Segundo Euhus *et al* (2001), não havia, até a publicação do estudo original de Gail, nenhum modelo de estimativa de risco que integrasse história familiar, exposição a estrógeno e patologias mamárias prévias.

As variáveis utilizadas em cada um dos modelos descritos acima estão sumarizadas na Tabela 2.

Tabela 2: Variáveis utilizadas nos modelos de Gail, Claus e Tyrer-Cuzick.

Variável	Gail	Claus	Tyrer-Cuzick
Informação individual			
Idade	X	X	X
Índice de Massa Corporal (IMC)			X
Fatores hormonais			
Menarca	X		X
Nascimento primeiro filho vivo	X		X
Menopausa			X
Patologia mamária pessoal			
Biópsia de mama	X		X
Hiperplasia atípica	X		X
LCIS			X
História Familiar			
Familiares de primeiro grau	X	X	X
Familiares de segundo grau		X	X
Idade ao diagnóstico de câncer		X	X
Câncer de mama bilateral			X
Câncer de ovário			X

Fonte: Modificado a partir de Amir *et al.* 2003

2.5 ESTUDOS COMPARATIVOS ENTRE MODELOS DE RISCO

Alguns estudos comparativos entre diferentes modelos de estimativa do risco de desenvolver câncer de mama foram realizados na Europa e Estados Unidos.

Amir *et al* (2003) compararam os modelos de Gail, Claus, Ford e Tyrer-Cuzick num estudo de coorte. Este estudo foi realizado pela Universidade de

Manchester (Reino Unido) e incluiu 1933 mulheres atendidas no Programa de Rastreamento e Avaliação da História Familiar, as quais foram acompanhadas por uma média de 5,27 anos. Os dados foram analisados comparando-se os casos esperados com os observados de câncer de mama. As razões de casos E/O, com 95% de intervalo de confiança, foram 0,48 (0,37 – 0,64) para o modelo de Gail, 0,56 (0,43 – 0,75) para Claus, 0,49 (0,37 – 0,65) para Ford e 0,81 (0,62 – 1,08) para Tyrer-Cuzick. Os autores concluíram que o modelo de Tyrer-Cuzick é mais acurado para estimar o risco de câncer de mama em mulheres. Os demais modelos subestimaram o risco significativamente (Amir *et al*, 2003).

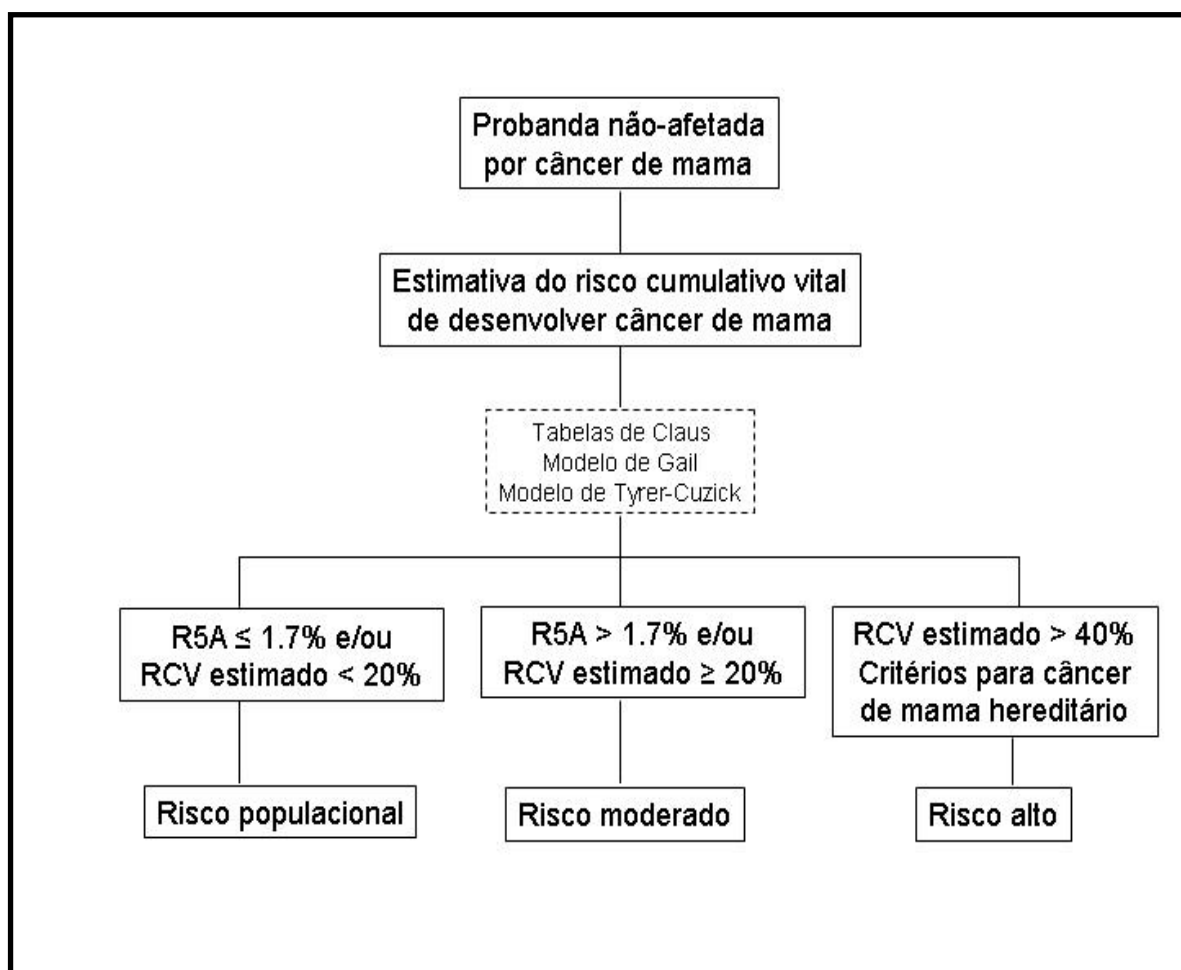
McTiernan *et al* (2001) compararam os modelos de Gail e Claus em mulheres com história familiar de câncer de mama em Seattle, Washington (EUA). Foram incluídas 491 mulheres, com idades entre 18 e 74 anos. Aproximadamente um quarto das participantes foram classificadas segundo o modelo de Gail em alto risco ($\geq 1,66\%$ de risco de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos). A média do risco vital segundo Gail foi de 13,2% e segundo Claus, de 11,2%. Houve correlação positiva e moderada entre os dois modelos ($r=0,55$). Os autores concluíram que a melhor opção em se tratando de aconselhamento genético, indicação de hormonioterapia e outras medidas preventivas seria utilizar-se dos dois modelos para cálculo do risco (McTiernan *et al*, 2001).

2.6 APLICAÇÃO DOS MODELOS DE CÁLCULO DE RISCO GENÉTICO DE CÂNCER DE MAMA NA POPULAÇÃO

Os modelos citados anteriormente, Gail, Claus e Tyrer-Cuzick, são os mais comumente utilizados como ferramenta para estimar o risco que uma mulher tem de desenvolver câncer de mama o longo da vida.

Segundo o Manual Operativo da Rede Nacional de Câncer Familiar, utilizando-se essas estimativas as mulheres podem ser categorizadas basicamente em três níveis de risco: 1) Risco Populacional, que corresponde a Risco em 5 Anos (R5A) $\leq 1.66\%$ e/ou Risco Cumulativo Vital (RCV) estimado $< 20\%$; 2) Risco Moderado, que corresponde a R5A $> 1.66\%$ e/ou RCV estimado $\geq 20\%$ e, 3) Risco Alto, que corresponde a RCV $> 40\%$ ou história familiar que feche critérios para câncer de mama hereditário. Estas informações estão sintetizadas na Figura 3.

Figura 3: Organograma de classificação de risco genético para câncer de mama.



Fonte: Manual Operativo da Rede Nacional de Câncer Familiar.

2.7 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA CONSIDERADOS POR GAIL

2.7.1 Idade

A incidência de câncer de mama aumenta com a idade, alcançando pouco mais de 10 casos a cada 100.000 mulheres entre os 20 e 30 anos de idade e mais

de 200 casos a cada 100.000 mulheres com mais de 60 anos de idade (Ries *et al.* 2002).

A doença é raramente encontrada em mulheres com menos de 25 anos de idade e a média de idade ao diagnóstico é de 64 anos. O risco atual absoluto de desenvolver câncer de mama é baixo em mulheres com menos de quarenta anos. Entretanto, cerca de 5% dos casos de câncer de mama ocorrem nesta faixa etária. (MacKareen *et al.*, 2001) Porém, a correlação entre a idade e aumento da doença não é linear, havendo aumento da incidência de câncer de mama em mulheres jovens e, diminuição durante a menopausa e logo após esta, e finalizando novamente em um aumento da incidência alguns anos após a menopausa (*American Cancer Society*, 2008).

2.7.2 Menarca

A idade da menarca tem sido consistentemente associada ao câncer de mama tanto no período pré-menopausa quanto no pós-menopausa. O risco é reduzido de 5% a 20% para cada ano de atraso da menarca. Este fator de risco está associado à exposição hormonal da mulher na medida em que, a partir deste momento, ocorrem mudanças hormonais que resultam em ovulação, menstruação e proliferação celular do tecido mamário. Quanto mais cedo for a idade da menarca, mais cedo se inicia a exposição da mulher aos níveis de estrógeno no organismo (Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

2.7.3 Gestação

Mulheres com nascimento do primeiro filho após os 30 anos de idade apresentam um risco aproximadamente duas vezes maior que as com nascimento do primeiro filho antes dos 18 anos de idade. Mulheres nulíparas apresentam risco igual às aquelas com nascimento do primeiro filho entre os 25-29 anos de idade (Harris *et al.* 1996; Offit *et al.* 1996).

Parece haver duas principais razões para a idade da mulher ao nascimento de seu primeiro filho vivo ser um fator de risco para câncer de mama. A primeira delas está relacionada às mudanças no tecido mamário durante a gestação e, a segunda, com as dosagens hormonais neste período (Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

O sistema ductal das mamas sofre profundas mudanças desde o nascimento até a fase adulta. Após a menarca e antes da primeira gestação, a mama contém ductos indiferenciados e associados ao tecido lobular. A diferenciação do epitélio glandular ocorre gradualmente. Estas alterações ocorrem principalmente após a primeira gestação a termo, e, menos intensamente, após as gestações seguintes. O epitélio totalmente diferenciado é composto de células com o ciclo celular maior e que permanecem mais tempo em G1 (fase de descanso, na qual ocorrem os reparos no DNA). Estes dois fatores diminuem o risco de transformações malignas no tecido mamário (Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

A segunda razão para a idade ao nascimento do primeiro filho vivo ser um fator de risco é a redução das taxas de hormônios circulantes, como a prolactina, no período pós-gestacional (puerpério). Esta redução hormonal diminui a chance de uma mulher desenvolver câncer de mama (Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

A amamentação também está relacionada ao câncer de mama. Longos períodos de lactação reduzem o risco para câncer de mama. Uma metanálise evidenciou que a cada gestação e a cada ano de amamentação, o risco relativo para câncer de mama diminui em 7% e 4,3%, respectivamente. Além disso, o tempo de amamentação é importante, sendo a redução do risco, proporcional ao aumento do tempo de amamentação (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002*).

2.7.4 Biópsia Mamária e Hiperplasia Atípica

Estes dois fatores de risco propostos por Gail dizem respeito a doenças mamárias. Ter realizado biópsias no passado significa, no mínimo, alguma alteração mamária que requer uma avaliação mais detalhada. As doenças mamárias benignas podem ser classificadas segundo esquema proposto por Dupont e Page (1985) em três categorias primárias: (1) doença mamária não-proliferativa (cistos, metaplasias apócrinas), (2) doença mamária proliferativa sem atipia (papiloma intraductal, adenose esclerótica) e (3) doença mamária proliferativa com atipia (hiperplasia atípica) (Dupont e Page, 1985; Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

Comparadas com mulheres com doença mamária não-proliferativa, as que são diagnosticadas com doença mamária proliferativa sem atipia tem, aproximadamente, 1,3 a 1,9 vezes maior risco de desenvolver câncer de mama. E mulheres com hiperplasia atípica geralmente têm risco de 4 a 6 vezes maior do que as mulheres com doença mamária não-proliferativa. Estas condições benignas

servem mais como marcadores gerais para aumento de risco do que lesões precursoras de câncer (Adami, Hunter, Trichopoulos, 2008).

2.7.5 Familiares de 1º Grau com Câncer de Mama

Mulheres com familiares de primeiro grau afetadas por câncer de mama apresentam, aproximadamente, o dobro do risco de desenvolver a doença, em comparação àquelas sem história familiar. Se houveram dois ou mais familiares afetados, esse risco aumenta ainda mais. Porém, em torno de 85% das mulheres com familiares de primeiro grau com câncer de mama não desenvolvem a doença, e mais de 85% das mulheres com câncer de mama não possuem história familiar (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001).

Um pequeno grupo de mulheres apresenta forte história familiar de câncer de mama associada a mutações germinativas em genes de alta penetrância. Mutações nos genes *BRCA1* (*Breast Cancer Gene 1*) e *BRCA2* (*Breast Cancer Gene 2*) abrangem a maioria das famílias portadoras (2-5% dos casos da doença). As portadoras de mutações nestes genes apresentam um risco cumulativo vital de 50-85% de desenvolver câncer de mama (Ford *et al.* 1998).

Através de um heredograma detalhado, pode-se identificar a história familiar de câncer do paciente, sendo relevante tanto à linhagem materna quanto paterna. O risco para a doença é mais expressivo quando o evento ocorreu em familiar de primeiro grau e o risco torna-se cumulativo quando dois ou mais familiares tiveram câncer de mama (Offit *et al.*, 1996). Quando o câncer de mama ocorre em idade jovem, e há um ou mais familiares de primeiro grau com a doença em idade

precoce, suspeita-se de uma síndrome de câncer de mama hereditário (Harris *et al.* 1996; Offit *et al.* 1996).

2.7.6 Etnia

A incidência e mortalidade por câncer de mama variam consideravelmente entre diferentes grupos étnicos e raciais (Ghafoor *et al.* 2003). A incidência é maior entre os caucasianos e afro-americanos, intermediária entre hispânicos e ameríndios, e mais baixa entre os asiáticos (American Cancer Society, 2008). No Brasil, a miscigenação da população provavelmente influencia na incidência da doença (Hallal *et al.* 2001). Estudos sugerem que mulheres judias, especialmente aquelas com história familiar de primeiro grau de câncer de mama, apresentam quase quatro vezes mais chance de desenvolver a doença (Egan *et al.* 1996).

2.8 OUTROS FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Existem vários fatores de risco conhecidos para câncer de mama. Além daqueles descritos por Gail *et al.* (1989), há os fatores hormonais, ambientais, hereditários, étnicos, sociais, que também podem influenciar no surgimento da doença. Serão descritos resumidamente a seguir os fatores de risco confirmados para câncer de mama. Uma excelente revisão do tema foi realizada por Adami, Hunter, Trichopoulos (2008).

Alguns estudos têm sido realizados a respeito da densidade mamária, amamentação, menopausa e terapia de reposição hormonal (mais conhecida como TRH) como fatores de risco para câncer de mama.

2.8.1 Densidade Mamária e BI-RADS

A densidade mamária, que é uma característica da glândula mamária identificada na imagem da mamografia, corresponde a diferentes tecidos (estromal, epitelial e adiposo). Os tecidos estromal e epitelial são radiologicamente densos e relacionados a maior risco de câncer de mama (Palomares *et al*, 2006).

O Colégio Americano de Radiologia desenvolveu o conhecido modelo de avaliação mamográfica – BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) – com o intuito de padronizar a avaliação radiográfica e a conduta médica. A classificação da imagem radiográfica varia de 0 a 5 e é baseada no quão suspeita a imagem é. As categorias estão descritas na Tabela 3 (*American College of Radiology*, 1998; Weik *et al*, 2005).

Mamas extremamente densas, ou seja, com predomínio de tecido fibroglandular correspondente a categoria D, estão relacionadas a alto risco de câncer mamário (Vacek *et al*, 2004; Harvey e Bovbjerg, 2004; Chen *et al*, 2006b, Palomares *et al*, 2006). Entretanto, apesar de ser um fator de risco forte para câncer de mama, não está claro se a redução da densidade mamária reduziria também o risco para a doença (Barlow *et al*, 2006).

Alguns estudos têm verificado a relação do modelo de Gail com a densidade mamográfica. Weik *et al* (2005) descreveram que mulheres com maior risco de desenvolver câncer de mama, definidas como tendo risco atual $\geq 1.67\%$ (pelo modelo de Gail), tiveram duas vezes maior a taxa de malignidade do que naquelas com baixo risco de desenvolver câncer de mama. A maioria dessas mulheres tinham BI-RADS 4 e, quando submetidas à biópsia, tiveram achados malignos.

Alguns autores propuseram a criação de modelos de cálculo de risco que aliem densidade mamária aos fatores de risco conhecidos há mais tempo, como os descritos por Gail, com o intuito de melhorar a acurácia da avaliação (Barlow *et al*, 2006; Santen, 2007; Tice *et al*, 2005; Bondy e Newmann, 2006). Segundo Bondy e Newmann (2006, p.1172),

“há três motivos para se incorporar a densidade mamária ao modelo de Gail: 1) a densidade mamária parece representar um fator de risco individualizado real que aumenta a acurácia discriminatória de modelos que predizem risco para mais de 0,6; 2) ela pode ser mais uniformemente preditiva de risco para câncer de mama em populações multiraciais e; 3) pode também representar um fator de risco modificável que pode monitorar a responsividade ao estilo de vida e/ou estratégias de prevenção clínica.”

Tabela 3. Classificação de exame de mamografia pelo Sistema BI-RADS.

Categoria	Descrição
0	Necessita de exame complementar (ecografia)
1	Exame normal, sem nenhuma alteração
2	Achado benigno, negativo para malignidade
3	Lesão provavelmente benigna, requer controle semestral
4	Lesão provavelmente maligna (4a – com leve suspeita; 4b – com suspeita moderada; 4c – altamente suspeita)
5	Lesão radiologicamente maligna

Fonte: Modificada de *American College of Radiology*, 1998

Além da classificação da imagem mamográfica quanto às categorias BI-RADS, a mama também pode ser classificada quanto à densidade do parênquima mamário. A densidade mamária está relacionada às quantidades de tecido adiposo (radiotransparente) e fibroglandular (denso) da mama no exame de mamografia.

Os padrões mamográficos descritos nesta classificação estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Categorias de densidade da mama.

Categoria	Descrição	Componente Fibroglandular (%)
A	Mama predominantemente lipossubstituída	0
B	Mama parcialmente lipossubstituída	1-24
C	Mama com padrão denso e heterogêneo	25-49
D	Mama muito densa	50-74
E	Mama heterogeneamente densa	75-100

Fonte: Modificada de *American College of Radiology*, 1998

2.8.2 Amamentação

A amamentação está relacionada à diminuição do risco de câncer de mama na população em geral (Andrieu *et al*, 2006; Chang-Claude *et al*, 2000; Freund *et al*, 2005; Hietala *et al*, 2008; Huo *et al*, 2008; Jernström *et al*, 2004). Acredita-se que a amamentação prolongada está relacionada ao menor risco de desenvolver câncer de mama ao longo de sua vida (Chang-Claude *et al*, 2000). Um estudo realizado na Alemanha mostrou que existe um papel protetor da amamentação prolongada contra o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres que estão no período pré-menopausa. O risco de desenvolver a doença diminuiu significativamente com o prolongamento da amamentação ($p=0,01$), sendo o risco relativo estimado para o período de 13 a 24 meses de 0,6 (IC95%: 0,4-0,9) e para mais de 25 meses de 0,5 (IC95%: 0,3-1,1) (Chang-Claude *et al*, 2000).

Esta relação inversamente proporcional entre amamentação e risco de câncer de mama também foi descrita pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (2002) numa metanálise que reuniu 47 estudos (50302 casos e 96973 controles). O risco relativo de câncer de mama diminuiu 4,3% (IC95%: 2,9-5,8; $p < 0.001$) para cada 12 meses de amamentação. Os autores concluem que a ausência ou o pouco tempo de amamentação, típico das mulheres que vivem em países desenvolvidos, contribuem para a alta incidência dessa doença nesses países.

2.8.3 Terapia de Reposição Hormonal

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem indicação clínica para mulheres na pós-menopausa. Por muito tempo a TRH foi utilizada indiscriminadamente como prevenção de osteoporose e de outros efeitos adversos da menopausa. Entretanto, há alguns anos foi comprovado que a reposição hormonal pode aumentar o risco de câncer de mama (Harris *et al*, 1996).

O uso atual de TRH com estrógeno associado à progesterona aumenta o risco de câncer de mama, o qual aumenta com a duração do uso. Há estudos que demonstraram que o uso exclusivo de estrógeno não aumenta o risco de câncer de mama ou ainda diminui em mulheres usando-o por menos de nove anos. Entretanto, se o uso estender-se por mais de vinte anos, o risco pode aumentar (Colditz *et al*, 1995; Chen *et al*, 2006b).

A TRH parece não afetar o risco de câncer de mama nos primeiros dois anos de uso. Segundo estudo realizado por Chlebowski *et al* (2003), apenas a partir do quarto ano de uso as taxas de câncer de mama invasivo foram maiores no

grupo medicação do que no grupo placebo. Outro achado importante do estudo foi que os cânceres de mama associados à medicação foram maiores em tamanho ($p=0.04$), mais sujeitos a ter linfonodos positivos no diagnóstico ($p=0.03$) e diagnosticados em estágios mais avançados do que o grupo placebo.

Os fatores de risco confirmados para câncer de mama estão descritos na Tabela 5.

2.9 MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO E REDUÇÃO DO RISCO DE CÂNCER DE MAMA: TAMOXIFENO E RALOXIFENO

Tamoxifeno e raloxifeno foram inicialmente utilizados na prevenção de osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Com o passar do tempo, alguns estudos mostraram que mulheres tratadas com tamoxifeno tinham uma incidência significativamente menor de câncer de mama quando comparadas às mulheres em grupos placebo. Esta informação foi considerada suficiente para justificar a formulação da hipótese de que a administração de tamoxifeno em mulheres com alto risco de câncer de mama poderia reduzir o seu risco (Fisher *et al*, 1998).

Tabela 5: Fatores de risco para câncer de mama

Fatores de Risco	Efeito em relação ao risco de câncer de mama
História familiar de 1º grau	↑↑
Altura	↑↑
Doença benigna de mama	↑↑
Mamas densas	↑↑
Idade ao nascimento do 1º filho vivo >30 anos, versus <20 anos	↑↑
Menopausa >54 anos, versus <45 anos	↑↑
Altas taxas de estrógeno endógeno	↑↑
Terapia de Reposição Hormonal (TRH)	↑
Exposição à irradiação ionizante	↑↑
Menarca <12 anos, versus >14 anos	↑
Uso de álcool (≥1 dose/dia)	↑
Alto Índice de Massa Corporal (IMC) – pós-menopausa	↑
Alto Índice de Massa Corporal (IMC) – pré-menopausa	↓
Uso de Tamoxifeno	↓

Legenda : (↑): aumento do risco; (↓): diminuição do risco.

Fonte: Modificado a partir de Adami, Hunter e Trichopoulos, 2008.

Em diversos países, o modelo de Gail é utilizado como ferramenta para indicar o tratamento de quimioprevenção com drogas que funcionam como moduladores seletivos da ação proliferativa de estrogênio sobre o tecido mamário, como por exemplo, tamoxifeno e, mais recentemente, raloxifeno. Um estudo norte-americano (Fisher *et al*, 1998) e três estudos europeus (Marchetti *et al*, 2004; Prichard *et al*, 2003; Powless *et al*, 1998) examinaram a eficácia de tamoxifeno em prevenir a ocorrência de câncer de mama, e a conclusão geral destes estudos é de que a droga pode prevenir certos tipos de tumores de mama (aqueles responsivos a hormônio, ou positivos para receptores de estrogênio). O maior estudo que examinou o benefício de tamoxifeno foi o NSABP P-1 que incluiu mais de 13000

mulheres americanas com mais de 35 anos em risco para câncer de mama, devido à idade, história familiar ou história pessoal de câncer de mama. Estas mulheres foram randomizadas em dois grupos, para receber 20 miligramas diárias de tamoxifeno ou placebo. O estudo foi interrompido antes de seu término quando foi observado que tamoxifeno reduziu em 50% o risco de desenvolver a doença (Fisher *et al*, 1998).

Baseado nos resultados do estudo *Tamoxifen Prevention Trial*, o *Food and Drug Administration* passou a indicar o uso de tamoxifeno para mulheres com risco em 5 anos acima de 1.67% segundo o modelo de Gail para prevenção de câncer de mama (Weik *et al*, 2005; *Food and Drug Administration*, 1998).

Apesar disso, tamoxifeno não é amplamente utilizado para quimioprevenção porque ainda não há evidências do seu efeito sobre melhora na sobrevida e devido ao risco de eventos adversos sérios como aumento do risco para câncer de endométrio e trombose. Uma droga similar utilizada para prevenção e tratamento da osteoporose, raloxifeno, também parece ter efeito de redução de risco para câncer de mama invasivo responsivo a hormônio. Raloxifeno foi comparado a tamoxifeno em um grande estudo envolvendo mulheres pós-menopáusicas em risco para câncer de mama (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*, ou *STAR trial*). As participantes eram mulheres pós-menopáusicas com mais de 35 anos de idade com um risco para câncer de mama em 5 anos $\geq 1.67\%$, como determinado pelo modelo de Gail ou história prévia de carcinoma lobular in situ da mama. Tamoxifeno e raloxifeno tiveram uma eficácia similar em reduzir o risco de câncer de mama invasivo e raloxifeno tinha menor risco de tumores uterinos e trombose (Vogel *et al*, 2006).

2.10 COORTE NMPOA

O câncer de mama tem alcançado altos índices de incidência e mortalidade no país e no Rio Grande do Sul. Apesar disso, os diagnósticos dessa doença continuam sendo realizados de forma tardia, aproximadamente metade dos casos nos estágios III e IV (Schwartzmann, 2001; Thuleri *et al*, 2005; Caleffi, 2009).

Medidas de detecção precoce do câncer de mama, como programas de rastreamento mamográfico, com acompanhamento genético e nutricional, consistem em instrumentos de modificação da história natural da doença, e assim, de controle da mortalidade, ampliando a sobrevivência das mulheres afetadas (Fletcher *et al*, 1993; Moody-Ayers, Wells e Feinstein, 2000).

No Brasil, a recomendação nacional para rastreamento mamográfico preconiza a realização de mamografia bianual, em mulheres com idades entre 50 e 69 anos (Ministério da Saúde, 2004). Essas recomendações não estão de acordo com as publicadas pela Sociedade Brasileira de Mastologia (Kemp, Petti, Ferraro, Elias, 2002), que indica mamografia para mulheres de 40 a 69 anos.

Nos países onde a política de rastreamento mamográfico foi adotada, como no Reino Unido, Holanda e Suécia, observou-se uma redução na mortalidade por câncer de mama em mais de 20% (Blanks *et al*, 2000; Jonsson *et al*, 2001; Fracheboud *et al*, 2001).

Tendo em vista estas constatações, algumas instituições têm demonstrado especial atenção a projetos de orientação, prevenção e tratamento desses tumores. A Associação Hospitalar Moinhos de Vento (AHMV) em parceria com o Instituto da Mama de Porto Alegre (IMAMA), a Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (SMS), o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e o

Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) desenvolveram um Centro de Referência na Saúde da Mama, o Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA) localizado na zona Sul da cidade, dentro do Hospital Parque Belém. Além de acompanhar prospectivamente uma coorte de cerca de 10.000 mulheres desta região de Porto Alegre por 10 anos, a equipe oferece, a mulheres entre 40 e 69 anos de idade desta coorte, um programa de rastreamento mamográfico anual no próprio NMPOA. O objetivo da coorte é detectar precocemente a doença atuando nos seus fatores de risco como iniciativa de redução da mortalidade por câncer de mama nas mulheres acompanhadas. O programa prevê o atendimento de forma gratuita incluindo todos os procedimentos relacionados à prevenção, diagnóstico e tratamento.

Vários projetos de pesquisa são desenvolvidos na coorte NMPOA. Entre eles, está o projeto de avaliação do risco genético das mulheres da coorte intitulado “Identificação e caracterização de mulheres em risco para câncer de mama no Sul do Brasil”, em andamento e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas (GPPG número 04-170) e Associação Hospitalar Moinhos de Vento desde 2004 (IEP números 2004/23 e 2004/24). O presente projeto de pesquisa faz parte do projeto mais abrangente citado acima e constitui um de seus objetivos principais.

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICATIVA

Conforme discutido anteriormente, o câncer de mama possui altas taxas de incidência e mortalidade no Brasil e Rio Grande do Sul (INCA, 2008), portanto é relevante que sejam buscadas estratégias de identificação de mulheres em maior risco e que possam ser usadas na prevenção desta doença. O modelo de Gail é utilizado mundialmente com este fim, já que estima o risco que uma mulher tem de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Esta é uma das ferramentas que pode ser utilizada para definir uma estratégia de manejo em relação ao risco individual de desenvolver câncer de mama, ou seja, como a paciente deverá ser acompanhada ao longo de sua vida, se em revisões semestrais ou anuais, se será necessário utilizar-se de hormonioterapia como prevenção do câncer, qual deverá ser a periodicidade dos exames radiológicos e assim por diante.

Apesar do modelo de Gail ser muito utilizado mundialmente e também em nosso meio, não há relatos publicados disponíveis nas bases de dados Scielo-Brasil (<http://www.scielo.br/>) e Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) sobre o perfil de risco e, mais especificamente, estimativas de risco de câncer de mama em mulheres submetidas a rastreamento mamográfico em nosso Estado. Portanto, não está claro se este perfil de risco corresponde àquele descrito originalmente por Gail e em estudos internacionais posteriores realizados em outros países que utilizaram este modelo. Não se sabe quais fatores de risco, entre os relevantes para criação do modelo, estão mais evidentes na nossa população. Portanto, um estudo descritivo de uma amostra local de mulheres submetidas a rastreamento mamográfico no que se refere às estimativas de risco de câncer de mama segundo

o modelo de Gail é relevante e pode ser o primeiro passo para avaliar a sua aplicabilidade em nosso meio.

A hipótese deste estudo é de que há semelhança entre as estimativas de risco descritas nos estudos internacionais sobre o modelo de Gail e as que serão encontradas na nossa amostra de Porto Alegre, mas que poderão existir fatores adicionais de risco para câncer de mama na população local.

3.2 OBJETIVO GERAL

- ❖ Estimar o risco atual e vital de desenvolver câncer de mama, segundo o modelo de Gail, em todas as mulheres sem câncer de mama com idades entre 40 e 69 anos e submetidas a rastreamento mamográfico no programa NMPOA.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Estimar a frequência dos fatores de risco do modelo de Gail nesta amostra e comparar com as de estudos prévios em populações distintas.
- ❖ Verificar a relação entre as estimativas de risco vital de câncer de mama obtidas pelo modelo de Gail com fatores de risco não considerados por esse modelo.
- ❖ Analisar comparativamente o risco estimado pelo modelo de Gail em outros estudos internacionais com os resultados encontrados neste estudo.

- ❖ Descrever a frequência de mulheres com risco estimado atual pelo Gail $\geq 1.67\%$ e comparar com as frequências encontradas em outros estudos realizados com mulheres submetidas a rastreamento.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-RUSTUM NR, HERBOLSHEIMER H. *Breast cancer risk assessment in indigent women at a public hospital*. Gynecologic Oncology. 2001. Vol. 81(2): 287-290.

ADAMI HO, HUNTER D, TRICHOPOULOS D. *Textbook of cancer epidemiology*. 2ª edição. Editora Oxford University Press. 2008. Cap. 16 pp 403-445.

AMERICAN CANCER SOCIETY. <http://www.cancer.org>. Capturado da Internet no dia 29 de novembro de 2008.

_____. *Cancer Statistics 2008*.

http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2008_Presentation.asp. Capturado da Internet no dia 29 de novembro de 2008.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. *Illustrated breast imaging reporting and data system (BIRADS)*. Reston: American College of Radiology, 3ª edição, 1998.

_____. *The ACR Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)*. 1998. Capturado da Internet no dia 01 de outubro de 2008. Disponível no site: <http://www.acr.org/>

AMIR E *et al*. *Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme*. Journal of Medical Genetics. 2003. Vol. 40: 807-814.

ANDRIEU N *et al*. *Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the international BRCA 1/2 carrier cohort study (IBCCS)*. Journal of the National Cancer Institute. 2006. Vol. 98(8): 535-544.

BARLOW *et al*. *Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography*. Journal of the National Cancer Institute. 2006. Vol. 98(17): 1204-1214.

BLANKS RG *et al*. *Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality*. British Medical Journal. 2000. Vol. 321(7262):665-669.

BONDY ML *et al*. *Validation of a Breast Cancer Risk Assessment Model in Women with a Positive Family History*. Journal of the National Cancer Institute. 1994. Vol. 86(8): 620 – 5.

BONDY ML, NEWMAN LA. *Breast cancer risk assessment models*. Cancer Supplement. 2003. Vol. 97(1): 230-235.

BONDY ML, NEWMANN LA. *Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail model*. Journal of the National Cancer Institute. 2006. Vol. 98(17): 1172-1173.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Incidência do Câncer no Brasil: Síntese de resultados e comentários*. http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5. Capturado da Internet no dia 17 de novembro de 2008.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa da incidência de câncer para 2008 no Brasil e nas cinco regiões*. http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1995.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de mama, por 100.000 mulheres, nas unidades da Federação, entre 1995 e 1999*. http://www.inca.gov.br/atlas/docs/represent_espac_MAMA.pdf. Capturado da Internet no dia 17 de novembro de 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso*. Rio de Janeiro; 2004.

BRITO MRV *et al.* *Perfil epidemiológico de mortalidade por neoplasias. Porto Alegre 1996-2006*. Sistema de informações por mortalidade, Prefeitura de Porto Alegre, 2008.

CADAVAL GONÇALVES AT *et al.* *Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul do Brasil entre 1980 e 2002*. Caderno de Saúde Pública. 2007. Vol. 23(8): 1785-1790.

CALEFFI M *et al.* *A model to optimize public health care and downstage breast cancer in limited-resource populations in Southern Brazil (Porto Alegre Breast Health Intervention Cohort)*. BMC Public Health. 2009. Vol. 9(83).

CHEN J *et al.* *Projecting absolute invasive breast cancer risk in White women with a model that includes mammographic density*. Journal of the National Cancer Institute. 2006. Vol. 98(17): 1215-1226.

CHEN WY *et al.* *Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer*. Archives of Internal Medicine. 2006b. Vol. 166: 1027-1032.

CHLEBOWSKI RT *et al.* *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women*. Jama. 2003. Vol. 289(24): 3243-3253.

CLAUS EB *et al.* *Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction*. Cancer. 1994. Vol. 73(3):643-651.

CHANG-CLAUDE *et al.* *Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany*. Cancer Causes Control. 2000. Vol. 11(8): 687-695.

COLDITZ GA, *et al.* *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. New England Journal of Medicine. 1995. Vol. 332: 1589-1593.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. *Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*. *British Journal of Cancer* 2002. Vol. 87: 1234-1245.

_____. *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalyses of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*. *Lancet*. 2002. Vol. 360(9328): 187-195.

_____. *Familial breast cancer: collaborative reanalyses of individual data from 52 epidemiological studies including 58.209 women with breast cancer and 101.986 women without the disease*. *Lancet*. 2001. Vol. 358(9291); 1389-1399.

CONSTANTINO JP *et al*. *Validation Studies for Models Projecting the Risk of Invasive and Total Breast Cancer Incidence*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999. Vol. 91(18): 1541 – 1548.

DUPONT WD, PAGE DL. *Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease*. *New England Journal of Medicine*. 1985; Vol. 312: 146-151.

EGAN KM *et al*. *Jewish religion and risk of breast cancer*. *Lancet*. 1996. Vol. 347(9016):1645-1646.

EUHUS DM. *Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling*. *The Breast Journal*. 2001. Vol.7(4):224-232.

FEUER EJ *et al*. *The lifetime risk of developing breast cancer*. *Reports*. National Cancer Institute. 1993.

FISHER B *et al*. *Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project P-1 Study*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998. Vol 16(90):1371-1388.

FLETCHER SW *et al*. *Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993. Vol. 85(20):1644-1656.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Tamoxifen approval letter (29/10/1998). Capturado da Internet no dia 02 de outubro de 2008. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/17970.pdf>

FORD D *et al*. *Risk of Cancer in BRCA-1 mutation carriers*. *Lancet*. 1994. Vol. 343: 692-695.

FORD D *et al*. *Genetic heterogeneity and penetrance analyses of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families*. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American Journal of Human Genetics*. 1998. Vol. 62(3); 676-689.

FRACHEBOUD J *et al*. *Nationwide breast cancer screening programme fully implemented in The Netherlands*. *Breast*. 2001. Vol. 10(1):6-11.

FREUND C, MIRABEL L, ANNANE K, MATHELIN C. *Breastfeeding and breast cancer*. Gynécologie, Obstétrique et Fertilité. 2005. Vol. 33(10): 739-744.

GAIL MI *et al.* *Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually*. Journal of the National Cancer Institute. 1989. Vol. 81(24): 1879 – 1886.

GHAFOOR *et al.* *Trends in breast cancer by race and ethnicity*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2003. Vol. 53(6); 342-355. Errata: CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2004. Vol. 54(3):181.

HALLAL C, GOTLIEB SLD, LATORRE MRDO. *Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995*. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2001. Vol. 4 ;169-177.

HARRIS JR *et al.* *Diseases of the Breast*. Ed. Lippincott-Raven. Filadélfia, EUA, pp. 162 e 238, 1996.

HARVEY JA, BOVBJERG VE. *Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk*. Radiology. 2004. Vol.230: 29-41.

HIETALA M, OLSSON H, JERNSTRÖM H. *Prolactin levels, breast-feeding and Milk production in a cohort of young healthy women from high-risk breast cancer families: implications for breast cancer risk*. Familial Cancer. 2008. Vol. 7(3): 221-228.

HUO D *et al.* *Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women*. British Journal of Cancer. 2008. Vol. 98(5): 992-996.

JERNSTRÖM H *et al.* *Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers*. Journal of The National Cancer Institute. 2004. Vol. 96(14): 1094-1098.

JONSSON H *et al.* *Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer*. Journal of Medical Screening. 2001. Vol. 8(3):152-160.

KAUR JS *et al.* *Can the Gail model be useful in American Indian and Alaska Native population*. Cancer. 2004. Vol. 100(5): 906-912.

KEMP C, PETTI D, FERRARO O, ELIAS S. *Câncer de Mama – Prevenção Secundária*. In *Projeto Diretrizes*. Editado pela Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002.

MACKAREM G *et al.* *The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age*. Breast Journal. 2001. Vol. 7(1): 34-39.

MARCHETTI P *et al.* *Reducing breast cancer incidence in familial breast cancer: overlooking the present panorama*. Annuals of Oncology. 2004. Vol. 15(1): 127-134.

MCTIERNAN A *et al.* *Comparison of two breast cancer risk estimates in women with family history of breast cancer.* *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 2001. Vol. 10: 333-338.

MEDINA-FRANCO H *et al.* *Risk of invasive breast cancer in Mexican population and patterns of screening and prophylaxis.* *Revista de Investigación Clínica.* 2004. Vol. 56(4): 422-426.

MOODY-AYERS SY, WELLS CK, FEINSTEIN AR. *“Benign” tumors and “early detection” in mammography-screened patients of a natural cohort with breast cancer.* *Archives of Internal Medicine.* 2000. Vol. 16(8):1109-1115.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Probability of breast cancer in American women.* <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer>. Capturado da Internet no dia 20 de janeiro de 2009.

NOVOTNY J *et al.* *Breast cancer risk assessment in the Czech female population – an adjustment of the original Gail model.* *Breast Cancer Research and Treatment.* 2006. Vol. 95(1): 29-35.

OFFIT K *et al.* *Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer.* *Lancet.* 1996. Vol. 347; 1643-1645.

PALOMARES MR *et al.* *Mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors.* *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 2006. Vol. 15(7); 1324-1330.

PARKIN MD *et al.* *Global Cancer Statistics.* *CA A Cancer Journal for Clinicians.* 2002. Vol. 55; 74-108.

PASTOR CLIMENTE IP *et al.* *Application of the Gail method of calculating risk in the population of Valencia.* *Clinical and Translational Oncology.* 2005. Vol. 7(8): 336-343.

POWLESS TJ. *Status of antiestrogen breast cancer prevention trials.* 1998. *Oncology.* Vol. 12(5): 28-31.

PRICHARD RS *et al.* *The prevention of breast cancer.* 2003. *British Journal of Surgery.* Vol.90(7): 772-783.

RIES LAG *et al.* *SEER cancer statistics review, 1973-1999, Bethesda (MD): National Cancer Institute.* 2002.

ROCKHILL B *et al.* *Validation of the Gail et al Model of Breast Cancer Risk Prediction and Implications for Chemoprevention.* *Journal of the National Cancer Institute.* 2001. Vol. 93(5): 358 – 366.

SANTEN, RJ *et al.* *Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model.* *Endocrine-Related Cancer.* 2007. Vol. 14: 169-187

SCHWARTSMANN G. *Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem.* Journal of Clinical Oncology. 2001. Vol. 9(18):118S-124S.

SPIEGELMAN, D; COLDITZ, GA; HUNTER, D; HERTZMARK, E. *Validation of the Gail et al Model for Predicting Individual Breast Cancer Risk.* Journal of the National Cancer Institute. 1994. Vol. 86(8): 600 – 607.

THULERI LCS, MENDONÇA GA. *Initial staging of breast and cervical cancer in Brazilian women.* Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2005. Vol. 27(11): 656-660.

TICE *et al.* *Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population.* Breast Cancer Research and Treatment. 2005. Vol. 94(2); 115-122.

TYRER J *et al.* *A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.* Statistics in Medicine. 2004. Vol. 23: 1111-1130.

VACEK PM *et al.* *A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements.* Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2004. Vol. 13(5); 715-722.

VOGEL VG *et al.* *Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial.* JAMA. 2006; Vol. 295(23): 2727-2741.

WEIK JL *et al.* *The Gail model predicts breast cancer in women with suspicious radiographic lesions.* The American Journal of Surgery. 2005. Vol. 190: 526-529.

5 ARTIGO CIENTÍFICO

Será submetido à revista BMC Cancer.

Cancer risk estimates, body mass index and breast density in women submitted to mammographic screening in an underserved population.

Belo-Reyes V¹, Caleffi M², Schimdt AV^{2,3}, Giacomazzi J^{1,2}, Skonieski G², Filho DD², Giugliani R^{1,3-5}, Ashton-Prolla P^{1-5§}, Camey SA^{3,6}.

Affiliations:

¹Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

²Núcleo Mama Porto Alegre, Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

⁴Departament of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁵Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁶Departament of Statistics, Institute of Mathematics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

§CORRESPONDING AUTHOR:

Patricia Ashton-Prolla, MD, PhD

Departamento de Genética – UFRGS and

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 - Porto Alegre - RS

Brazil

E-mail: pprolla@hcpa.ufrgs.br

Tel.: + 55 51 2101-8011 / Fax: + 55 51 2101-8010

E-mail addresses:

VBR: beloreyes@gmail.com
 MC: maira@hmv.org.br
 AVS: aishameriane@gmail.com
 JG: jugiacomazzi@gmail.com
 GS: giovana@hmv.org.br
 DDF: dakir.ci@hmv.org.br
 RG: rgiugliani@hcpa.ufrgs.br
 PAP: pprolla@hcpa.ufrgs.br
 SC: camey@mat.ufrgs.br

Abstract

Background: In southern Brazil, breast cancer (BC) is the main cause of death by cancer in women aged 30 to 69 years and increasing BC incidence and mortality rates have been observed. Several models of BC risk estimation have been created and among these, the Gail model is commonly used in North America. There are no reports on its performance in Latin American women. In Brazil, little is known about the BC risk profile of women submitted to mammographic screening.

Methods: Cross-sectional descriptive study, in an unselected sample of 3,665 women aged 40-69 years, unaffected by BC, and submitted to mammographic screening in Porto Alegre, southern Brazil. Clinical data were obtained by review of medical records and BC risk estimates were calculated using the Gail model (version 2).

Results: Most women (81.2%) declared themselves as white. Mean ages at menarche and birth of the first live birth were 12.9 and 21.5 years, respectively. Only 2.6% had been previously submitted to a breast biopsy. BC in first degree relatives was reported by 4.5%. The average BC risk estimate in 5 years was 1.0% (range: 0.4-4.8%; SD=0.4) and in 6.7% of the sample, it was $\geq 1.67\%$. The average lifetime BC risk estimate (LBCRE) was 7.9% (range 2.6-39.0%, SD=2.6). When assessing BC risk factors not included in the Gail model, we observed that 69.2% had a body mass index (BMI) ≥ 25 and that LBCRE were significantly higher in women with increased breast densities ($p < 0.001$); such a difference was not observed in relation to BMI ($p = 0.423$) and BI-RADS classification ($p = 0.954$).

Conclusions: Women submitted to mammographic screening in Southern Brazil have BC risk estimates similar to those observed in other countries. None of the BC risk factors included in the Gail model was overrepresented. However, a significant proportion of women had a BMI ≥ 25 indicating that this may be a population-specific BC risk factor. As described previously, higher breast densities were observed in women with higher BC risk estimates. Inclusion of breast density in the Gail model risk calculations may increase its performance in this and other Latin American populations.

Background

Despite the progress in prevention, diagnosis and treatment, breast cancer remains the most frequent malignant tumor in women and the second cause of death from cancer in the United States [1,2]. The lifetime breast cancer risk estimate for North American women is 12.7% [3,4]. In Brazil, breast cancer represents approximately 20% of the total diagnoses of cancer and 15% of the deaths from cancer in the country [5].

In southern Brazil, breast cancer is the main cause of death from cancer in women between the ages of 30 and 69 years, incidence rates are about three times higher as the national average rate and mortality is still increasing, despite major efforts to implement mammographic screening in the public health care system [5]. So far, the exact determinants of such strikingly high incidence and mortality rates in the region have not been determined [6].

In the last decades, several models to estimate the risk of developing breast cancer have been created in Europe and North America and have been utilized in these continents to identify women at high risk for the disease. This strategy is especially important for women included in mammographic screening programs, since risk estimates may help guide differential strategies of screening and ultimately, cancer prevention. Among these models, the most frequently used are the Gail model, the Claus tables, and more recently, the Tyrer-Cuzick model [7]; The Gail model is the one most widely used, and offers two different risk estimates of developing breast cancer: (a) in the 5 years following evaluation and (b) by 90 years of age. This model is also utilized, especially in the USA, to indicate chemoprevention with selective estrogen receptor modulators, such as tamoxifen and raloxifene [8,9]. The use of these drugs has been advocated for women at

higher risk of developing breast cancer, i.e., those with and estimated 5-year risk $\geq 1.67\%$ by the Gail Model [1,10,11].

The Gail model has been validated in several studies in the USA and, although it has been widely accepted in that country as an efficient risk estimation tool, recent reports have suggested that it is inaccurate and underestimates breast cancer risk in specific situations [12-15]. This may be related to absence, in the originally proposed model of variables that are currently established breast cancer risk factors, such as increased body mass index, use of hormone replacement therapy and increased mammographic density. In this sense, the model recently developed in the United Kingdom by Tyrer and Cuzick [16] includes a more complete set of breast cancer risk factors in its risk calculations and a few recent reports have indicated that the model provides much more accurate estimates [16-18].

In Brazil, approximately two thirds of the population has access to health care only through the Public Health System [19]. The current national breast cancer screening guidelines from the Ministry of Health call for mammography at a two-year intervals, targeted at women between the ages of 50 and 69 years [20]. These recommendations are different from those of the Brazilian Society of Breast Diseases [21], which recommends annual screening for women between the ages of 40 and 69 years. A national survey conducted in 2003 on the availability of mamographic screening facilities has shown that a significant portion of women above the age of 50 years (49.7%) have never been submitted to a mammography [22].

In April of 2004, a large population-based cohort study (the Núcleo Mama Porto Alegre – NMPOA Cohort) was started in Porto Alegre. The cohort intends to

collect demographic, epidemiologic and risk factor data of a large sample of women above the age of 15 years and, in addition, test a model for community-based breast cancer screening for those between the ages of 40 and 69 years, as described elsewhere [23,24]

Although breast cancer risk estimation models are frequently used in mammographic screening programs as additional tools to guide the most appropriate screening protocol, little information is available on the risk profile and, more specifically, on breast cancer risk estimates for women submitted to mammographic screening in Latin America. In southern Brazil, the behavior of breast cancer risk factors, especially those included in the currently used estimation models is not known either, and no study to validate these models to the local population has been conducted. In this context, the study presented here describes the frequency of the breast cancer risk factors traditionally included in the Gail model and the mean risk estimates in a sample of women submitted to mammographic screening in the city of Porto Alegre. In addition, we investigated the prevalence of risk factors that are not traditionally included in the model, such as body mass index and mammographic density, and its relationship to the risk estimates obtained with the Gail model.

Methods

Design

Cross-sectional descriptive study.

Recruitment

All 3,665 women between the ages of 40 and 60 years unaffected by breast cancer and enrolled in the mammographic screening program of the NMPOA cohort in the city of Porto Alegre, southern Brazil, were included.

Variables and data collection

Demographic and clinical variables and data from mammographic imaging were obtained through review of medical records. Overweight was defined as body mass index (BMI) [$\text{weight}(\text{kg})/\text{height}(\text{m})^2$] above 25 and below 30 and obesity as BMI of 30 or above. The variables weight and height were obtained during medical evaluation. Data collection was performed from February to December 2007.

Data Analysis

Breast cancer risk estimates in 5 years and by age 90 years (Gail5 and Gail vital, corresponding to the modified Gail model or Gail 2 model) were calculated through the *BCPTCare* software, kindly provided by Dr. Mitchell Gail. SPSS version 14.0 was used for data handling and statistical analyses. For descriptive analyses, categorical variables were described by their absolute and/or relative frequencies and quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Descriptive analyses were used to determine the distribution of breast cancer risk factors and the average breast cancer risk estimates in the sample. Comparative analyses between mean values of the estimated lifetime risks in different groups were performed using t test (for the variable 'menopause') and ANOVA (for the variables 'BMI', 'BI-RADS' and 'mammographic density'). In all analyses a significance level of 0.05 was adopted.

Ethical Aspects

The study was approved by the ethics committees of the participating institutions and the investigators signed a confidentiality agreement for review and use of data retrieved from medical records.

Results

The risk variables and other demographic data of the sample studied are summarized in Table 1. Of note, most women declared themselves as white and the majority (63.6%) reported low literacy (less than eight years of education).

Breast cancer risk factors variables traditionally included in Gail model

The mean age at menarche was relatively late (12.9 years old) and the mean age at the birth of the first child was relatively early (21.5 years old). Only ninety-seven (2.6%) of the 3,665 women had been previously submitted to breast biopsy, and only one woman reported atypical hyperplasia. Regarding the family history of breast cancer, less than 5% of the women reported the diagnosis in one or more first-degree relative. Thus, in the overall sample, no highly prevalent breast cancer risk factor were identified, considering the variables traditionally used for risk calculations performed with the Gail model.

Risk estimates for breast cancer using the Gail model

In the overall sample, the average estimated risk in 5 years (Gail5) was 1.0% (range: 0.4-4.8%; SD=0.4) and the average estimated lifetime (Gail vital) was 7.9% (range: 2.6-39.0%, SD=2.6); 245 women (6.7%) had Gail5 estimates $\geq 1.67\%$ and were considered at high risk. Table 2 shows these data in relation to three other previous studies conducted in women submitted to mammographic screening [13,25,26].

Risk variables not included in the Gail model

Regarding body mass index, more than two thirds of the patients were overweight or obese (BMI \geq 25: 2479 patients, 69.2%). Regarding mammographic screening images, the distribution of women based on BI-RADS categories and mammographic density is summarized in Table 1. As expected for a population-based sample, most images were classified as BI-RADS 1 and 2.

No statistically significant difference of estimated lifetime risk of developing breast cancer was observed in relation to BMI ($p=0.423$) and BI-RADS classification of the mammographic image ($p=0.954$). However, we observed a significant difference in the estimated lifetime risk of developing breast cancer among women with different categories of breast density, with higher risk estimates in women with higher breast densities (categories A+B in relation to others categories; $p<0.001$) (Figure 1).

Discussion

Although a wealth of studies has been published using the Gail model for breast cancer risk estimation little information can be found in the literature regarding distribution of the variables traditionally included in the model and overall risk estimates in women submitted to mammographic screening in different populations [13,25,26]. In Brazil, the only published study on the Gail model was conducted by Miranda, Santos and Neto (2004) in São Paulo, and it did not include women routinely enrolled in mammographic screening protocols [27]. Likewise, for Latin America, there is no study that validates the Gail model and other risk estimation programs for these populations.

The sample of women submitted to mammographic screening that was studied here had breast cancer risk estimates compatible with the estimates published for the general population of women of all ages in other countries [4,28]. Similarly, none of the risk factors traditionally included in the Gail model was significantly more prevalent in this sample than observed in a few other studies that evaluated the profile of these variables in women submitted to screening. This finding also reinforces that the average estimated lifetime risk for breast cancer observed in this sample of women is comparable to that expected for the general population.

The only variable that was observed at a significantly lower frequency than reported in previous studies of women submitted to screening mammography was the number of patients with a history of previous biopsies, and, among these women, the number of biopsies with atypical hyperplasia. This is an important limitation of the study, as we cannot exclude under-reporting or a memory effect of the patients in relation to this specific information. If there is in fact under-reporting and/or information inaccuracy, it could have influenced the final risk estimations in the overall sample.

When we evaluated other established breast cancer risk factors that are not included in the Gail model, the high prevalence of overweight and obesity in the studied women was noticeable. This finding is particularly important, considering the previous strong evidence of a direct association of high BMI with and increased risk for developing breast cancer, especially post-menopausal [29-31]. Although highly specific, this is an important finding, as it indicates that specific strategies of nutritional intervention should be considered in this population. The lack of association of increased estimated risk (using the Gail model) with increasing BMI

could be in part associated to the fact that this variable is not considered in the calculations and it is not directly associated with any of the variables included in the Gail model. The use of additional risk estimation models that include BMI, such as the Tyrer-Cuzick model, or modification of the Gail model to include this variable may be important in populations such as the one studied here where this particular breast cancer risk factor is very prevalent.

We observed a statistically significant association between mammographic density and higher lifetime breast cancer risk estimates using the Gail model. Two previous North American studies proposed the inclusion of mammographic density as an additional variable in the Gail model in an attempt to increase its model sensitivity. Both studies have shown a slight improvement in discrimination of different risk categories, especially in the higher risk categories [29,32]. Our findings of an association between mammographic density and estimated risk are in agreement with the results presented by these groups and indicate that a modification of the Gail model to include mammographic density could indeed have a positive effect on its performance in different populations and distinct countries. Post-menopausal women should further benefit from a model that includes mammographic density among its variables [29].

Recently, several authors [12,29,30,32-34] have proposed that the breast cancer risk models currently available may have distinct performances in different populations and that there are likely population-specific determinants of a given model's sensitivity and specificity. In addition, sensitivity and specificity of a risk model may also differ among distinct levels of estimated risk. Therefore, although representing a major challenge for requiring very high numbers of patients, validation studies of a given breast cancer risk estimation model should ideally be

conducted before its unrestricted use in a population. While not validated for a specific population, breast cancer risk estimation models should be applied with care and the resulting estimates should not be used as absolute risk indicators in clinical practice. Lastly, knowledge of the prevalence of the different breast cancer risk factors in women submitted to mammographic screening in specific population is important to evaluate which risk estimation model is the most comprehensive and accurate method for that group of patients. In the absence of validation studies, a possible approach for the use of breast cancer risk estimation models in clinical practice is the combined utilization of several models, with interpretation of the resulting risk estimates on a case-to-case basis, taking into account the variables included in each model as well as their prevalence in the population in question.

Future validation studies of different risk models, preferably multicentric and representative of women in different Brazilian and Latin American regions will be required to define which breast cancer risk estimation model is the most adequate for each region. As described before our study indicates that modification of the Gail model with inclusion of additional risk variables, such as BMI and mammographic density, should be considered in Latin American and possibly other populations.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions: Vanessa Belo Reyes, Patricia Ashton-Prolla, Suzy Camey and Maira Caleffi were responsible for study design. Vanessa Belo Reyes, Patricia Ashton-Prolla and Suzy Camey were responsible for manuscript drafting. Vanessa Belo Reyes, Juliana Giacomazzi, Aishameriane Venes Schmidt and Suzy Camey were responsible for data handling and analyses. Giovana Skonieski, Dakir Duarte Filho and Roberto Giugliani participated in the study design. Dakir Duarte Filho, Juliana Giacomazzi and Giovana Skonieski participated in data collection and were directly involved with patient care. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements and sources of support: The Núcleo Mama (NMAMA) Cohort, from which the patients derive, is supported by Associação Hospitalar Moinhos de Vento, in a partnership with Instituto da Mama do Rio Grande do Sul and the Municipal Health Agency of Porto Alegre. The authors acknowledge Karen Barboza de Pereira and the NMPOA team for their help with the recruitment, evaluation and follow-up of the patients included in this study. This study was supported by a grant from Susan G. Komen for the Cure (POP0403033), and in part by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (grant 04-170) and FAPERGS (grant PPSUS-II 0700964).

References

1. Weik JL *et al*: **The Gail model predicts breast cancer in women with suspicious radiographic lesions**. Am J Surg. 2005, **190**:526-529.
2. **American Cancer Society – Cancer Statistics 2008**. [http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2008_Presentation.asp.]
3. Ries LAG *et al*: **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
4. **National Cancer Institute**: [<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer>]
5. **Instituto Nacional do Câncer** [<http://www.inca.gov.br>].
6. Brito MRV *et al*: **Perfil epidemiológico de mortalidade por neoplasias. Porto Alegre 1996-2006**. Sistema de informações por mortalidade, Prefeitura de Porto Alegre, 2008.
7. Euhus DM: **Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling**. Breast J. 2001, **7**:224-232.
8. Freedmann AN *et al*: **Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application**. J Natl Cancer Inst. 2005, **97**:715-723. , 2003
9. Lewis CL *et al*: **Breast cancer risk in primary care**. Arch Intern Med. 2004, **164**:1897-1903.
10. Fisher B *et al*: **Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project P-1 Study**. J Natl Cancer Inst. 1998, **16**:1371-1388.

11. **Food and Drug Administration: Tamoxifen approval letter (29/10/1998).**
[<http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/17970.pdf>].
12. Adams-Campbell LL *et al*: **Diagnostic accuracy of the Gail model in the Black Women's Health Study.** Breast J. 2007, **13**:332-336.
13. Kaur JS *et al*: **Can the Gail model be useful in American Indian and Alaska Native population.** Cancer. 2004, **100**:906-912.
14. MacKarem G *et al*: **The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age.** Breast J. 2001, **7**:34-39.
15. Euhus DH *et al*: **Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic.** Breast J. 2002, **8**:23-27.
16. Tyrer J *et al*: **A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.** Statist. Med. 2004; **23**:1111-1130.
17. Amir E *et al*: **Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme.** J Med. Genet. 2003, **40**: 807-814.
18. Jacobi CE, de Bock GH, Siegerink B, van Asperen CJ: **Differences and similarities in breast cancer risk assessment models in clinical practice: which model to choose?** Breast Cancer Res Treat. 2008, Epub ahead of print.
19. Ministério da Saúde: **Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso.** Rio de Janeiro; 2004.
20. Kemp C, Petti D, Ferraro O, Elias S: **Câncer de Mama – Prevenção Secundária.** In *Projeto Diretrizes*. Edited by Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002.

21. Lima-Costa MF, Matos DL: **[Prevalence and factors associated with mammograms in the 50-69-year age group: a study based on the Brazilian National Household Sample Survey (PNAD-2003)]**. Cad Saude Publica. 2007, **23**:1665-1673.
22. American College of Radiology: **Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas)**. Reston: American College of Radiology; 2003.
23. Caleffi M *et al*: **Breast cancer screening in 10,000 women of an underserved population in South Brazil: The NMAMAPOA cohort**. J Clin Oncol. 2005, **23**:877s.
24. Smith RA *et al*: **Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care**. Breast J. 2006, **12**:S16-S26.
25. Medina-Franco H *et al*: **Risk of invasive breast cancer in Mexican population and patterns of screening and prophylaxis**. Rev. Invest. Clin. 2004, **56**:422-426.
26. Abu-Rustum NR, Herbolzheimer H: **Breast cancer risk assessment in indigent women at a public hospital**. Gynecol Oncol. 2001, **81**:287-290.
27. Miranda WA, Santos CC, Neto AMP: **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**. Master's monograph. UNICAMP; 2004.
28. Gail MI *et al*: **Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually**. J Natl. Cancer Inst. 1989, **81**:1879-1886.

29. Barlow WE *et al*: **Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography.** J Natl Cancer Inst. 2006, **98**:1204-1214.
30. Santen RJ *et al*: **Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model.** Endocr. Relat. Cancer. 2007, **14**:169-187.
31. Montazeri A *et al*: **Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study.** 2008, **8**:278.
32. Chen J *et al*: **Projecting absolute invasive breast cancer risk in White women with a model that includes mammographic density.** J Natl Cancer Inst. 2006, **98**:1215-1226.
33. Palomares MR *et al*: **Mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006, **15**:1324-1330.
34. Vacek PM *et al*: **A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004, **13**:715-722.

Table 1: Sociodemographic data and breast cancer risk factors in the sample studied (N=3665)

Variable	N (%)	Mean (min. and max.)	SD	CI95%
Current age (years)	-	51.22 (40-69)	7.55	50.9-51.4
Menarche (years)	-	12.93 (8-20)	1.79	12.86-12.98
Age at birth of 1 st alive child (years)	-	21.55 (11-53)	5.15	21.38-21.74
Previous breast biopsy	97 (2.65)	-	-	-
Atypical hyperplasia	1 (0.03)	-	-	-
Breast cancer in first degree relatives (at least one relative)	153 (4.49)	-	-	-
Ethnic group				
White	2694 (75.2)	-	-	-
Non-white	889 (24.8)	-	-	-
Body mass index				
≤18 (low weight)	31 (0.9)	-	-	-
18-24.99 (normal weight)	1057 (29.5)	-	-	-
25-29.99 (overweight)	1300 (36.3)	-	-	-
≥30 (obesity)	1179 (32.9)	-	-	-
Breast density*				
A+B	2125 (59.3)	-	-	-
C	911 (25.4)	-	-	-
D+E	495 (13.8)	-	-	-
BI-RADS**				
1-2	3520 (98.2)	-	-	-
3	30 (0.8)	-	-	-
4-5	10 (0.3)	-	-	-
Literacy***				
Illiterate	236 (6.6)	-	-	-
Incomplete basic education level	1994 (55.7)	-	-	-
Complete basic education level	590 (16.5)	-	-	-
Incomplete intermediate education level	145 (4.0)	-	-	-
Complete intermediate education level	472 (13.2)	-	-	-
Superior education level	71 (2.0)	-	-	-

Legend: *Breast density categories: (A) predominantly liposubstituted breast; (B) partially liposubstituted breast; (C) breast with dense and heterogeneous pattern; (D) very dense breast; (E) heterogeneously dense breast. **Categories of BI-RADS: (1) normal exam, with no alteration; (2) benign findings; (3) probably benign lesion, requires semiannual control; (4) probably malignant lesion; (5) radiologically malignant lesion. ***Literacy in years, considering years of education: illiterate; incomplete basic education level (<8 years of education); complete basic education level (8 years of education); incomplete intermediate education level (>8 and <11 years of education); complete intermediate education level (11 years of education); superior education level (>11 years of education).

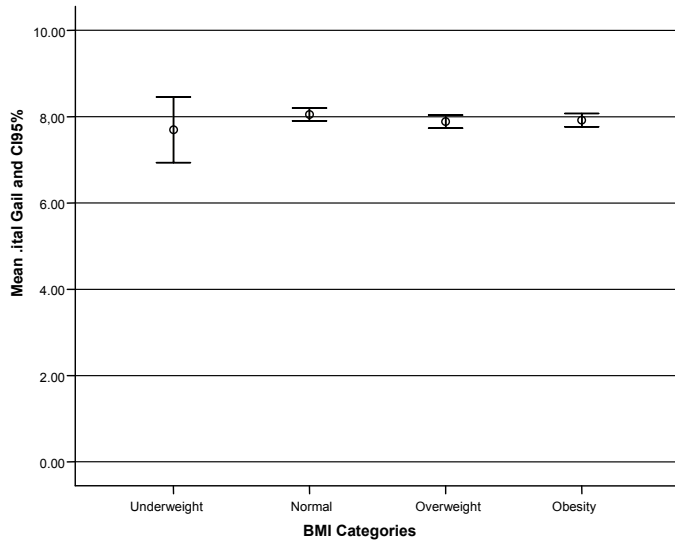
Table 2: Distribution of breast cancer risk factors included in the Gail model and breast cancer risk estimates in women submitted to annual mammographic screening.

Studies	N	Risk factors included in the Gail model					Estimated risk		
		Current mean age (years)	Mean menarche (years)	MABFAS* (years)	At least 1 biopsy (%)	FDRBC**/ (%)	Gail in 5 years (%)	Vital Gail (%)	Gail in 5 years $\geq 1.67\%$ (%)
This study	3665	51.2	12.9	21.5	2.7	4.5	1.0	7.9	6.7
Abu-Rustum <i>et al</i> , 2001									
(a)	121	48.7	12.7	20.1	5.0	7.4	0.7	-	4.1
(b)	198	46.0	12.9	20.8	15.6	9.6	0.6	-	1.5
Medina-Franco <i>et al</i> , 2004	1000	50	-	-	-	10.4	1.2	9.3	25.6
Kaur <i>et al</i> , 2004	1458	52.4	13.0	20.0	11.8	8.9	-	-	-

Legends: *MABFAS: Mean age at birth of first alive son; **FDRBC: Number of women with at least one first-degree relative with breast cancer; In the study of Abu-Rustum *et al*. (a) refers to a sample of women attending a gynecologic oncology clinic and (b) refers to a sample of women attending a gynecologic clinic.

Figure 1: Comparison of lifetime breast cancer risk estimates obtained with the Gail model (%) with different categories of: (1A) body mass index (BMI); (1B) BI-RADS and (1C) breast density.

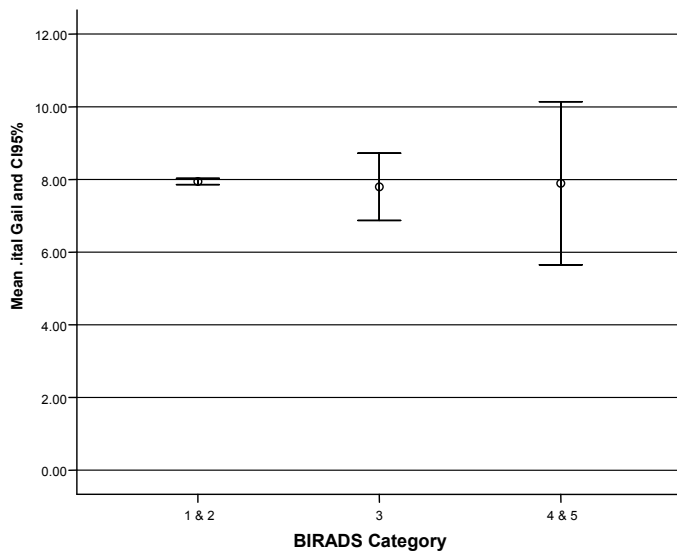
1A



Categories	n
Underweight	31
Normal	1057
Overweight	1300
Obesity	1179

p=0.423

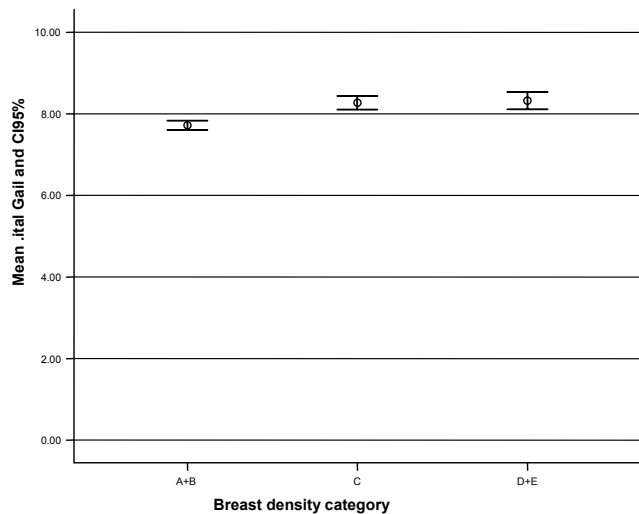
1B



Categories	n
1 and 2	3520
3	30
4 and 5	10

p=0.954

1C



Categories	n
A and B	2125
C	911
D and E	495

$p < 0.001$

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões deste estudo serão apresentadas de acordo com os objetivos propostos inicialmente.

Em relação ao objetivo geral: **“estimar o risco de desenvolver câncer de mama atual e vital, segundo o modelo de Gail, em todas as mulheres sem câncer de mama com idades entre 40 e 69 anos e submetidas a rastreamento mamográfico no programa NMPOA”**, conclui-se que a amostra apresentou um risco estimado dentro do esperado para a população geral (Gail vital = 7,9%), de acordo com o estudo original de Gail e comparável à encontrada em estudos similares. As estimativas de risco vital na América do Norte são de 12,7% na população geral de mulheres (*National Cancer Institute, 2009; Ries et al, 2002; Feuer et al, 1993*).

Em relação ao objetivo específico **“estimar a frequência dos fatores de risco do modelo de Gail nesta amostra e comparar com as de estudos prévios em populações distintas”**, conclui-se que houve semelhança entre os fatores de risco, apesar de não ter sido encontrado muitos estudos com populações submetidas a rastreamento mamográfico.

Em relação ao objetivo específico **“verificar a relação entre as estimativas de risco vital de câncer de mama obtidas pelo modelo de Gail com fatores de risco não considerados por esse modelo”**, conclui-se que apenas as categorias de densidade mamográfica foram estatisticamente significativas em relação ao risco vital estimado de câncer de mama. Ou seja, quanto maior a categoria de densidade mamográfica, maior o risco vital estimado. As demais variáveis que se pretendeu testar

(IMC, menopausa e BI-RADS) não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao Gail vital.

Em relação ao objetivo específico **“analisar comparativamente o risco estimado pelo modelo de Gail em outros estudos internacionais com os resultados encontrados neste estudo”**, conclui-se que houve semelhança entre os estudos em relação ao risco estimado de câncer de mama.

Em relação ao objetivo específico **“descrever a frequência de mulheres com risco estimado atual pelo Gail $\geq 1.67\%$ e comparar com as frequências encontradas em outros estudos realizados com mulheres submetidas a rastreamento”**, conclui-se que a presente amostra continha menos mulheres (6,7%) com alto risco de desenvolver câncer de mama do que nos estudos internacionais.

Este estudo foi realizado com uma amostra particular da população brasileira, do ponto de vista étnico, sem aparentes fatores de risco para câncer de mama, considerando-se os tradicionais. Esta observação foi concluída a partir dos resultados desta pesquisa a qual demonstrou um risco vital estimado dentro da normalidade e do esperado para esta população. O curioso é que o Estado do Rio Grande do Sul lidera os índices de incidência e mortalidade por câncer de mama no país. Portanto, deve existir algum fator de risco na nossa população que esteja aumentando essas taxas. Na nossa pesquisa, a variável que mais chamou a atenção foi o altíssimo IMC encontrado na amostra (quase 70% da amostra está acima do peso normal). O IMC vem sendo descrito como fator de risco para câncer de mama, mas apenas o modelo de Tyrer-Cuzick o inclui em sua estimativa. Talvez seja o IMC o fator de risco que esteja aumentando as taxas de incidência e mortalidade por esta doença em nosso Estado. Seria interessante comparar os modelos de Gail e de Tyrer-Cuzick nesta população

para averiguar se há alguma diferença entre as estimativas e confirmar se o acréscimo do IMC ao modelo de cálculo de risco acarretaria diferença significativa entre as estimativas.

Outra necessidade urgente é a adequação e validação dos modelos de risco mais utilizados no Brasil, em suas diferentes populações, de acordo com as particularidades destas. Por exemplo, o modelo de Gail além de ser validado em nosso país deveria incluir variáveis como o IMC, a densidade mamográfica e, talvez, BI-RADS.

Atualmente, devido a essa dificuldade, as estimativas de risco são realizadas utilizando-se mais de um modelo com o intuito de melhorar a acurácia da estimativa individual.

PERSPECTIVAS

Estimar o risco para câncer de mama da presente amostra utilizando o modelo de Gail modificado, o qual inclui densidade mamográfica (Chen *et al*, 2006).

Estimar o risco para câncer de mama da presente amostra utilizando o modelo de Tyrer-Cuzick.

Seguir prospectivamente as pacientes deste estudo e correlacionar a evolução clínica com o risco estimado inicialmente.

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO GENÉTICO

O Núcleo Mama Porto Alegre, em colaboração com a Secretaria Municipal da Saúde, o Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estão realizando um estudo sobre fatores genéticos no câncer de mama. Em uma fase inicial, estamos tentando identificar qual a frequência de fatores de risco genético para o câncer de mama em um grupo de mulheres de Porto Alegre.

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que envolve participar de uma consulta para descrever a história de sua família e responder a questionários de conhecimento sobre câncer de mama e sobre sua percepção do risco de câncer de mama. Se for confirmado um risco maior para câncer de mama hereditário, você e possivelmente seus familiares serão convidados para realizar uma avaliação genética no Núcleo Mama Porto Alegre.

Você pode escolher se quer ou não participar do estudo. Se você decidir que não quer participar, isso não vai afetar de maneira nenhuma o seu atendimento. Se você quiser participar, uma pessoa da equipe de saúde estará à sua disposição para esclarecer dúvidas. O resultado desse estudo será importante para que possamos entender melhor se nesse grupo de mulheres de Porto Alegre há um risco maior para câncer de mama hereditário. Essa informação poderá nos ajudar a acompanhar e tratar melhor as mulheres em risco.

Se você quer participar do estudo, por favor assine este documento. As informações dessa pesquisa serão utilizadas somente pela equipe de saúde. Em caso de publicação, os dados desse estudo serão utilizados de forma anônima.

Muito obrigada por sua atenção

Nome e assinatura do paciente

Nome e assinatura do entrevistador

Local e Data: Porto Alegre, ____/____/____.

Pesquisadores responsáveis:

Dra. Patrícia Ashton-Prolla

Dra. Lavinia Schuler-Faccini

Dra. Maira Caleffi

Telefone para contato: (51) 3315-8641 e (51) 2101-8011

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA

6.17.1804

GPPG - Recebido

17 JUN 2004

Por Emissão nº 04170

ANEXO 2 – FICHA DE RISCO

NÚCLEO MAMA PORTO ALEGRE				NÚCLEO MAMA PORTO ALEGRE							
FICHA DE LEVANTAMENTO DE DADOS											
Nome:		DN:		Idade:							
Endereço:		No:		Compl.:							
Bairro:		Fone:									
Escolaridade:		UBS:		Data da Consulta:							
1. Algum de seus parentes de 1o grau teve câncer? (pais, irmãos ou filhos)		sim		não		não sei					
Se positivo informe: Familiar:		Tipo:		Idade:							
Se positivo informe: Familiar:		Tipo:		Idade:							
RISCO TIPO I - HISTÓRIA FAMILIAR				sim		não		não sei			
2. Algum de seus parentes de 1o grau tem ou teve câncer de mama e/ou ovário?											
3. Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas?											
4. Algum homem da sua família teve câncer de mama?											
5. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama E ovário (a mesma pessoa)?											
6. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama antes dos 50 anos?											
7. Na sua família, há 2 ou mais pessoas com câncer de mama e/ou ovário ?											
8. Na sua família, há 2 ou mais pessoas com câncer de mama e/ou intestino ?											
RISCO TIPO II - AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA				RISCO TIPO III - FUMO		sim		não			
9. Peso (kg):				12. Tem hábito de fumar?							
10. Altura (m):				13. Quantos cigarros/dia:							
11. IMC (peso/altura2):											
RISCO TIPO IV - USO DE BEBIDA ALCOÓLICA				sim		não		1 medida = vinho: 2 copos			
14. Tem hábito de ingerir bebida alcoólica?								cerveja: 1 garrafa ou 2 latas			
15. Quantas medidas por dia?								destilados: 2 doses			
RISCO TIPO V - ANTECEDENTES				sim		não		não sei			
16. Você já teve câncer de mama ou ovário?											
17. Você já fez biópsia de mama?											
18. Houve alteração na sua biópsia?											
19. No de biópsias realizadas:											
EXAME CLÍNICO											
Normal											
Alterado		Nódulo		Derr. papilar		Alt. Pele		Gânglios		Outro. Qual?	
ENCAMINHAMENTOS											
RISCO I		SIM		1 resposta positiva ==>		NMPOA		Data do Encaminhamento:			
RISCO II		SIM		IMC > 25		Profissional:					
RISCO III		SIM		Se fumar		Registro:					
RISCO IV		SIM		7 ou mais medidas/semana							
RISCO V		SIM		1 resposta positiva ==>		NMPOA					
EXAME CLÍNICO		ALTERADO		alterado ==>		NMPOA					
OBSERVAÇÕES FINAIS											
a) Acompanhamento Anual (sem fatores de risco de 15 a 39 anos ou >70 anos)											
b) Rastreamento mamográfico anual (40-69 anos)											
c) Sintomático											

ANEXO 3 – FICHA DE ANAMNESE

Identificação:	
Registro: _____	
Endereço: _____	
Nome: _____	
Nome da Mãe: _____	
Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Raça () branca () negra () asiática	
<input type="checkbox"/> Consulta de Rotina Data da 1ª consulta: ____ / ____ / ____	
História Atual	
Queixa Principal	Observações
<input type="checkbox"/> Nenhuma	
<input type="checkbox"/> Dor mamária	
<input type="checkbox"/> Nódulo	
<input type="checkbox"/> Derrame papilar	
<input type="checkbox"/> Alteração de imagem	
<input type="checkbox"/> Alteração de pele	
<input type="checkbox"/> Abscesso mamário	
<input type="checkbox"/> Outro	
<input type="checkbox"/> Câncer mamário	
Cirurgia: _____	
T ____ N ____ M ____ E: _____ Data: ____ / ____ / ____	
Anatomopatológico: _____	
Exames Apresentados	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
História Gineco Obstétrica	
Menstruação	
Menarca: ____ anos	
Gestações	
Nascimento do 1º filho : ____ anos	
Nº gestações: ____ Parto Normal ____ Cesárea ____ Abortos ____ Mola ____	
Última gestação: ____ anos	
Amamentação ____ meses	

Cirurgias <input type="checkbox"/> Histerectomia Idade:____ anos <input type="checkbox"/> Ooforectomia <input type="checkbox"/> Uni <input type="checkbox"/> Bi Idade:____ anos
Menopausa Idade: _____ <input type="checkbox"/> Natural <input type="checkbox"/> Cirúrgica
Reposição Hormonal <input type="checkbox"/> Em uso N° de meses _____ Qual? _____ <input type="checkbox"/> Estrógeno <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Seqüencial <input type="checkbox"/> Progesterona <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Seqüencial
Contraceção/ Método
Outras doenças <input type="checkbox"/> Mama Já fez biopsia mama () sim () não () não sei Quantas vezes ? _____-Realiza auto exames da mama . _____
<input type="checkbox"/> Endométrio
<input type="checkbox"/> Ovário
<input type="checkbox"/> Colo do Útero
Sexualmente Transmissíveis <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> HPV (Verrugas) <input type="checkbox"/> Outros _____
Revisão de sistemas
Doenças:
Cirurgia Prévias :
Alergias:
História Familiar Alguns de seus parentes de 1° grau tem ou teve câncer ? (pai , mãe , irmã , filho ou filha) Se a resposta for sim Indique : Familiar _____ Tipo: _____ Idade de início: _____ Alguns de seus parentes de 1° grau tem ou teve câncer de mama ou ovário? () sim () não () não sei Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas ? () sim () não () não sei Alguns homens da sua família teve câncer de mama? () sim () não () não sei Alguma mulher em sua família teve câncer de mama e ovário () sim () não () não sei Alguma mulher em sua família teve câncer de mama antes dos 50 ? () sim () não () não sei Na sua família , há duas (ou mais) pessoas com câncer de mama e/ou câncer de ovário? () sim () não () não sei Na sua família , há duas (ou mais) pessoas com câncer de mama e/ou intestino ? () sim () não () não sei Encaminhar ao geneticista se ao menos uma das respostas for "sim"

ANEXO 4 – ARTIGO 2: *Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care.*

Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care.

Ashton-Prolla P¹⁻⁶, Giacomazzi J^{2,3,4,6}, Schmidt AV⁷, Roth FL^{3,6}, Palmero EI¹⁻³, Kalakun L^{3,8}, Aguiar E^{2,3,4,6}, Moreira SM^{3,7}, Batassini E^{3,7}, Belo-Reyes V^{3,6}, Caleffi M³, Camey S^{8,9}.

Author's affiliations:

- (1) Post-Graduate Course in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.
- (2) Laboratório de Medicina Genômica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.
- (3) Núcleo Mama Porto Alegre, Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Brazil
- (4) Medical Genetics Service, HCPA, Brazil.
- (5) Department of Genetics, UFRGS, Brazil
- (6) Post-Graduate Course in Medicine, UFRGS, Brazil.
- (7) Grantee, PROPEQS, UFRGS, Brazil.
- (8) Post-Graduate Course in Epidemiology, UFRGS, Brazil.
- (9) Department of Statistics, Mathematics Institute, UFRGS, Brazil.

Corresponding author:

Patricia Ashton-Prolla, MD, PhD

Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil

Serviço de Genética Médica de Porto Alegre

Centro de Pesquisas, 3º. andar

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 Porto Alegre RS

Brazil

e-mail: pprolla@hcpa.ufrgs.br

Tel.: + 55 51 2101-8011

Fax: + 55 51 2101-8010

ABSTRACT

Background. Breast cancer is a significant public health problem worldwide and the development of tools to identify individuals at-risk for hereditary breast cancer syndromes, where specific interventions can be proposed to reduce risk, has become increasingly relevant. A previous study in Southern Brazil has shown that a family history suggestive of these syndromes may be prevalent at the primary care level. Development of a simple and sensitive instrument, easily applicable in primary care units, would be particularly helpful in underserved communities in which identification and referral of high-risk individuals is difficult.

Methods. A simple 7-question instrument about family history of breast, ovarian and colorectal cancer was developed to screen for individuals with an increased risk for hereditary breast cancer (HBC) syndromes. It was applied to 9218 women during routine visits to primary care units (PCU) in Southern Brazil. Two consecutive samples of 885 women and 910 women who answered positively at least one question and negatively to all questions were included, respectively. The sensibility, specificity, positive and negative predictive values were determined.

Results. Of the 885 women reporting a positive family history, 211 (23.8%; CI95%: 21.5-26.2) had a pedigree suggestive of HBC. Using as cut-point one positive answer, the sensibility and specificity of the instrument were 0.876 and 0.564, respectively. Concordance between answers in two different applications was given by a Kappa coefficient of 0.832 ($p < 0.05$) for at least one positive answer. Temporal stability of the instrument was adequate [Kappa = 0.634 ($p < 0.01$)].

Conclusions. A simple instrument for the identification of the HBC phenotype, showing good specificity and temporal stability was developed and could be used as a screening tool in primary care to refer at-risk individuals for genetic evaluations.

BACKGROUND

According to the World Cancer Report, cancer rates will increase by 50% from 10 million new cases estimated for the year 2000 to 15 million new cases per year in 2020. However, the report also provides evidence that efforts in the control of risk factors and public health strategies to increase surveillance and thus promote early cancer detection could prevent as many as one third of cancers diagnosed in the world [1,2].

Among women, breast cancer (BC) is the most prevalent malignant tumor, almost one in four cancers diagnosed in women worldwide is a cancer of the female breast. More than 1.1 million women are diagnosed each year with the disease and its incidence rates are still increasing in many countries [2,3]. In Brazil, BC is a significant public health problem, due to its morbidity, and high incidence and mortality rates. About half of the affected women are diagnosed in advanced stages and not surprisingly, mortality rates are still increasing [4,5].

Positive family histories of BC and other tumors are associated to an increased risk for developing the disease and are recognized as indicators for the identification of high-risk, genetically predisposed individuals [6,7]. Of all BC cases, an estimated 5-10% is hereditary, i.e., caused by a germline mutation in a predisposition gene that confers to its carrier a significantly higher cancer risk [8]. Germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are related to an increased risk for breast, ovarian and other cancers in the autosomal dominant Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) syndrome [9]. Clinically significant *BRCA* mutations are estimated to occur in 1 in 300 to 500 persons in the general population [10]. Other BC predisposition genes, such as *TP53* (associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes, LFS/LFL), *PTEN* (associated with Cowden's

syndrome, CS) and *CHEK2* (associated with Hereditary BC and Colorectal Cancer - CRC syndrome, HBCC) have been identified and are thought to have important, albeit lower contributions to hereditary breast cancer (HBC) [11-16]. Specific features in the family history may suggest the diagnosis of a hereditary breast cancer syndrome (HBCS) (i.e. premenopausal BC, male BC, bilateral BC and family history of BC and ovarian cancer - OC) [8,10].

Taking a family history has long been considered an integral part of the medical evaluation and is particularly important in genetic risk evaluation and risk management protocols, where it may ultimately help in the design of strategies to reduce cancer-associated mortality [17]. Health care providers have a professional and legal duty to obtain sufficient family history information to perform adequate cancer risk assessments [18]. However, despite its importance, information about the family history is not routinely or sufficiently collected outside the setting of cancer risk evaluation programs; in primary care, it has been described as a neglected area [19,20]. In addition, even among highly educated women, knowledge of HBC risk factors that could influence self-referral is usually scarce [21]

In Brazil, several barriers to the identification and counseling of individuals at-risk for HBCS have been identified and include lack of well established cancer genetic counseling services, absence of specific training programs in cancer genetics, small numbers of certified clinical geneticists and their unequal geographic distribution in the country [22]. The genetic cancer risk assessment process is an activity that requires specific training, in-depth knowledge of the subject, a significant amount of time and very often, a multidisciplinary approach. Although little is known about the efficacy and the cost-benefit relationship of community-based programs of identification of individuals at-risk for

hereditary cancer, training of primary health care professionals and use of simple tools to facilitate the identification of these individuals may be helpful to ensure proper referrals and to optimize evaluations, especially in low resource countries [22,23].

In this study, a simple instrument to inquire about the family history of BC, OC and CRC was developed to identify women at-risk for HBCS during their primary care visits. We tested the instrument's sensibility, sensitivity, positive and negative predictive values to identify different HBC phenotypes and its ability to identify women with higher lifetime risks for developing BC as estimated by current risk models.

METHODS

Development of an instrument to identify women at risk for HBC in primary care

In April of 2004, a population-based cohort study (the Núcleo Mama Porto Alegre – NMPOA Cohort) was started in 18 primary care units (PCUs) of the city of Porto Alegre, Southern Brazil [24;25]. The cohort intends to collect demographic and epidemiologic data of a large sample of women and test a model for community-based BC screening in an underserved population that relies upon the *Programa Saúde da Família* (PSF or Family Health Program). This program was created in the mid-90's and based upon multidisciplinary teams, composed by a physician, nurse, one or two nurse assistants and 4-6 lay community health workers. This team provides primary health care to a geographically defined group of approximately 600 families. PSF has expanded rapidly and nowadays provides health care to about half of the population [26,27,28].

To identify individuals and families at risk for HBC syndromes within the cohort, an instrument with seven questions was developed and applied to all women that visited the

participating PCU from April 2004 to March 2006 (Table 1). The questionnaire was originally designed to identify women at-risk for the HBOC and included questions on features that have been associated with an increased likelihood of clinically significant *BRCA* mutations [10]. In addition, a question about family history of BC and/or CCR was included due to a previous suggestion of a higher than expect prevalence of such association in cancer genetic clinics of Porto Alegre [22]. Patients older than 18 years answering positively to at least one of these questions were referred to genetic cancer risk assessment (GCRA) where interviews with clinical geneticists and detailed pedigree analyses were performed. Ethical approval was obtained from the institutional ethics committees and patient inclusion required signature of informed consent.

Patient recruitment and definition of study groups

Of the 9218 women enrolled in the NMPOA cohort, 1285 (13.9%) answered positively to at least one of the seven questions about family history of cancer and those above age 18 years (1246) were referred for GCRA. Of these, 902 women from 829 families were effectively submitted to GCRA during a period of three years (2005-2007), and 885 agreed to participate in the study presented here (Figure 1). Study subjects included: (a) 885 unrelated women with a positive family history of cancer and (b) 910 unrelated women of the same cohort that denied a family history of cancer at recruitment in the PCU and that were consecutively invited to participate in this study during their annual mammographic screening examinations. In addition, a random sample (n=171) of women participating in the cohort was submitted twice to the 7-question instrument (at recruitment and during their mammographic screening visit). The random selection was done among

those individuals whose time interval between the first interview at the PCU and second interview during routine mammographic screening was below 30 days.

Genetic Cancer Risk Assessment (GCRA)

Genetic evaluation included medical and family histories recorded in detailed pedigrees with information traced as far backwards and laterally as possible, extending to paternal lines and including a minimum of three generations using standard methods. Confirmation of the cancer family history was attempted in all cases and pathology reports, medical records and/or death certificates were obtained whenever possible.

a) Lifetime breast cancer risk estimates (LBCRE): were obtained using the Claus Tables and the Gail and Tyrer-Cuzick models [29-31]. Upper age limit considered for the three LBCRE is 79, 90 and 80 years, respectively.

b) Patients at high-risk for a hereditary breast cancer syndrome (HBC): all patients fulfilling criteria for a BC predisposition syndrome upon pedigree analysis were classified in this group. Criteria for the definition of HBC syndromes are detailed below. For the HBOC syndromes, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) criteria were used [32,33]. In addition, prior probabilities of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation were determined for each patient using mutation prevalence tables and the Penn II mutation prediction model [33,34]. All pedigrees were reviewed by at least two clinical geneticists to assess presence of criteria for LFS, LFL, HBCC or other cancer predisposition syndromes. For LFS, the original criteria described by Li and Fraumeni [11] were used; for LFL, pedigrees were classified according to the criteria of Birch [12] and Eeles [13] and for HBCC, the Meijers-Heijboer and Nasseem criteria were used [14,36].

Statistical Analysis

Kappa coefficients were used to verify the agreement between results obtained by the instrument and the genetic cancer risk evaluation. In addition, the Kappa coefficient was used to measure agreement between answers to the instrument when applied in two different occasions, for temporal stability verification. To determine the cutoff value for the original 7-question instrument, the ROC curve was used and the values for specificity and sensibility were calculated. To compare the mean LBCRE obtained using the Gail, Claus and Tyrer-Cuzick models, t test for different samples was applied. In all analyses a significance level of 0.05 was considered and two-sided analyses were performed.

RESULTS

Women enrolled in this study had a mean age at evaluation of 47.2 years (range 17-84 years; SD = 11.7). The majority (73.5%) had up to eight years of education and the average number of years of education was 6.32 (SD = 3.20). LBCRE were obtained for all women and the mean estimates for the entire group were 8.14% (CI95%: 8.07-8.21), 8.91% (CI95%: 8.85-8.98) and 7.02% (CI95%: 6.94-7.09) using the Gail, Claus and Tyrer-Cuzick models, respectively.

After application of the 7-question instrument, 885 women responded affirmatively to at least one question: 375 women (42.4%) reported a first-degree family history of BC or OC, 109 (12.3%), bilateral BC, 10 (1.1%) male BC, 40 (4.5%) BC and OC double primary tumors, 557 (62.9%), BC under the age of 50 years, 222 (25.1%), ≥ 2 relatives with BC and/or OC and 222 (26.2%) ≥ 2 relatives with BC and/or CRC in their families. There was strong agreement between answers to questions 1 (Kappa= 0.872; $p < 0.01$) and 5 (Kappa=

0.790; $p < 0.01$) and their corresponding family history after GCRA. Agreement was moderate agreement between the answers to questions 2 (Kappa= 0.560; $p < 0.01$), 6 (Kappa= 0.582; $p < 0.01$) and 7 (Kappa= 0.533; $p < 0.01$) obtained in the PCU and the corresponding family history obtained during the genetic evaluation. The Kappa for the question 3 was 0.332 ($p < 0.01$) and for the question 4 was immeasurable; and this was likely due to small number of the positive answers.

Regarding temporal stability of the instrument, Kappa coefficients for each of the 7-questions were: 0.720 for BC or OC in a first-degree relative, 0.737 for BC diagnosed < 50 years in a relative, 0.610 for ≥ 2 relatives with BC and/or OC, 0.381 for bilateral BC in a relative, 0.157 multiple BC and OC in a relative and 0.474 for ≥ 2 relatives with BC and/or CRC in the family. All coefficients were statistically significant at a level of 0.01. For the question about multiple BC and OC in a relative there were only 5 positive answers in GRCA. For the male BC question there was no positive answer and thus, the Kappa coefficient could not be calculated. When considering the instrument as a whole, the presence of at least one positive answer in both instrument applications had a Kappa coefficient of 0.634 ($p < 0.01$).

Application of the 7-question instrument in PCU to screen for HBC phenotypes resulted in the identification of 211/885 individuals (23.8%; CI95%: 21.5-26.2) with a family history fulfilling such diagnoses, including the HBOC, HBCC and LFL syndromes; no patient reported a family history consistent with LFS. In contrast, only 30/910 (3.3%; CI95%: 2.9-3.7) individuals that responded negatively to all of the 7 questions of the instrument had criteria for one or more of such phenotypes upon GCRA (Table 2). Overall, in a primary care setting, using weighted estimation 6.2% (IC95%: 5.7-6.6) of individuals had a phenotype of one of the HBCS. Table 3 describes the ability of the 7-question

instrument to identify women with different clinical criteria for HBCS by family history using a cutpoint = 1.

DISCUSSION

Although the family history of cancer is the single most important tool for the initial identification of hereditary cancer syndromes and usually does not require any sophisticated technologies, little attention and time is usually spent to obtain a detailed pedigree in routine clinical practice. Even in tertiary health care institutions, recording of a comprehensive pedigree is uncommon. Most health care professionals outside clinical genetics are not trained to obtain a detailed family history, usually do not have sufficient time and do not recognize the power of this simple tool for disease identification and prevention [37]. In fact, several studies have show that reported family history of cancer is reliable regardless of educational level of the informant [19]. Since most at-risk families are identified *first* by a primary health care professional, development of simple tools to facilitate the identification of such families at the primary care level can be useful and effective to optimize referrals [38,39], especially in low resource countries. In this study, we developed and validated a simple family history questionnaire for application at the primary care level and used a cutpoint of at least one positive question to determine referral for genetic evaluation by a trained specialist.

Overall, in the process of validation of instrument, most of the women responding positively to at least one of the seven questions at the PCU had also at least one positive finding regarding the same seven family history features identified during GCRA by a trained clinical geneticist. This indicates that there is a good agreement between the information obtained with the instrument in primary care and the information obtained

during GCRA. For some of the questions, such as those inquiring about a family history of male BC and multiple primary (breast and ovarian) tumors, the Kappa coefficient was very low and this may be a consequence of the small number of positive answers obtained for these questions. An additional reason that may partially explain some of the low Kappa values is that upon retrieval of comprobatory documents during GCRA, some of the cancer diagnoses were not confirmed. This occurred particularly often in the multiple primary cases, and in those, OC was usually not confirmed. Uncertainty about the cancer family history, especially when there is more than one cancer diagnosis in the family, may also be frequent at the first visit in the PCU and may be confirmed or refuted before the genetic evaluation.

Regarding the ability of the instrument to identify particular HBC phenotypes, the presence of at least one positive answer was associated to good sensitivity at acceptable specificity. This was particularly the case for the identification of the HBOC phenotype, and less for the LFL phenotype, however, the instrument was not originally developed to identify LFL families. The worst performance was in the identification of Li-Fraumeni-Like families and all of them were defined as LFL by Eeles criteria only. These findings indicate that individuals with family history features suggesting Li-Fraumeni syndrome variants, especially those fulfilling the more relaxed criteria of Eeles may be missed by the instrument. Since the major goal of using the instrument was to correctly identify HBC phenotypes, the very high negative predictive values obtained considering cutpoint 1 was highly satisfactory, even if this required evaluation of a larger number of individuals to ensure that only a very small fraction of high-risk cases remain unidentified. An additional important feature of the instrument was its ability, using a cutpoint of 2, to identify with considerable sensitivity and negative predictive value, patients with a lifetime risk of

developing BC $\geq 20\%$ as estimated by current risk models. This is important because even in the absence of a family history fulfilling criteria for HBCS, women may be at significantly higher risk for developing BC during their lifetime.

A significant proportion of women from the community-based sample studied here presented a family history of BC, OC and/or CRC and upon genetic risk evaluations, 6.2% of them had phenotypes of specific BC predisposition syndromes. In such context, simple family history questionnaires such as the one developed here can be used as part of BC risk-screening programs at the primary care level.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Authors` contributions: PAP, EIP, LK and MC developed the initial design of the genetics study within the cohort. JG, FLR, EA, SMM, EB and VBR contributed to data.acquisition and handling. PAP, JG, AVS and SC were responsible for data analysis, and interpretation. All authors revised the manuscript and agreed with the final submitted version of the manuscript.

Acknowledgements and sources of support: The Núcleo Mama (NMAMA) Cohort, from which the patients derive, is maintained by Associação Hospitalar Moinhos de Vento, in a partnership with Instituto da Mama do Rio Grande do Sul and the Municipal Health Agency from Porto Alegre. The authors are indebted to Giovana Skonieski, Karen Barboza de Pereira, Diego Pasetto, and the NMPOA team for their help with the recruitment, evaluation and follow-up of the patients included in this study. This study was supported by a grant from Susan G. Komen for the Cure (POP0403033), and in part by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa –FIPE, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (# 04-170), FAPERGS (grant number PPSUS-II 0700964) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - PRODOC grant number 00202/03-7) to P.A-P. EIP was supported in part by grants from The International Agency for Research in Cancer (IARC) and CNPq (process number 203732/2005-7); JG was supported by a fellowship from CAPES and AVS received an undergraduate grant from the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil (PIBIC, Propesq-UFRGS).

REFERENCES

1. **World Health Organization Webpage** [<http://www.who.int>]
2. **Cancer Research UK**
[<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/geographic/world/commoncancers/>]
3. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.): **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs**. IARC Press: IARC Press: Lyon 2003.
4. **Brazilian National Cancer Institute** [<http://www.inca.gov.br>]
5. Cadaval Gonçalves AT, Costa Jobim PF, Vanacor R, *et al.*: **Increase in breast cancer mortality in Southern Brazil from 1980 to 2002**. *Cad Saúde Pública* 2007, **23**:1785-1790.
6. Hall IJ, Burke W, Coughlin, *et al.*: **Population-Based Estimates of the Prevalence of Family History of Cancer Among Women**. *Community Genet* 2001, **4**:134-142.
7. Eberl MD, Sunga A, Farrel C, *et al.*: **Patients with a family history of cancer: identification and management**. *J Am Board Fam Medicine* 2005, **18**:211-217.
8. Garber JE, Offit K: **Hereditary cancer predisposition syndromes**. *J Clin Oncol* 2005, **23**:276-292.
9. **Online Mendelian Inheritance in Man Webpage**
[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM&cmd=search&term>]
10. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, *et al.*: **U.S. Preventive Services Task Force Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force**. *Ann Intern Med* 2005, **143**:362-379.
11. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, *et al.*: **A cancer family syndrome in twenty-four kindreds**. *Cancer Res* 1988, **48**:5358-5362.
12. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, *et al.*: **Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among Li-Fraumeni families**. *Cancer Res* 1994, **54**:1298-1304.
13. Eeles RA: **Germline mutations in the TP53 gene**. *Cancer Surv* 1995, **25**:101-124.
14. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, *et al.*: **The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype**. *Am J Hum Gen* 2003, **72**:1308-1314.
15. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, *et al.*: **A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer**. *Am J Hum Genet* 2002, **71**:432-438.
16. Eng C: **The real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria**. *J Med Genet* 2000, **37**:828-30.

17. Allen HJ, Briceno CA, Piver MS: **Assessment of Family Cancer History Collection and Utilization in Patient Care.** *Community Genet* 1998, **1**:237-242.
18. Murff H J, Byrne D, Syngal S: **Cancer Risk Assessment: Quality and Impact of the Family History Interview.** *Am J Prev Medicine* 2004, **27**:239-245.
19. Roth FL, Camey SA, Caleffi M, *et al.*: **Consistency of self-reported first-degree family history of cancer: a population-based study.** *Familial Cancer* 2008 in review.
20. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe, *et al.*: **Population-based study of the prevalence of family history of cancer: Implications for cancer screening and prevention.** *Genet Med* 2006, **8**:571-575.
21. Katapodi MC, Aouizerat BE: **Do women in the community recognize hereditary and sporadic breast cancer risk factors?** *Oncol Nurs Forum.* 2005, **32**:617-23.
22. Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, *et al.*: **Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil.** *J Genet Couns* 2007, **16**:363-371.
23. Daly MB, Stearns B, Masny A, *et al.*: **How to establish a high-risk cancer genetics clinic: limitations and successes.** *Curr Oncol Rep.* 2005, **7**:469-474.
24. Caleffi M, Ashton-Prolla P, Weber B, *et al.*: **Breast cancer screening in 10.000 women of an underserved population in South Brazil: The NMAMAPOA cohort.** *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings.* **23**:16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005:1020.
25. Palmero EI, Caleffi M, Schüler-Faccini L, *et al.*: **Population prevalence of hereditary breast cancer phenotypes and implementation of a genetic cancer risk assessment program in Southern Brazil.** *Genetics and Molecular Biology.* In press.
26. Ramalho AS and Silva RB: **Community genetics: a new discipline and its application in Brazil.** *Cad Saude Publica* 2000, **16**:261-263.
27. Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer: **Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional.** Rio de Janeiro. p.125, 2003.
28. Harzheim E, Duncan BB, Stein AT, *et al.*: **Quality and effectiveness of different approaches to primary care delivery in Brazil.** *BMC Health Serv Res* 2006, **6**:156.
29. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, *et al.*: **Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.** *J Natl Cancer Inst* 1998, **81**:1879-1886.
30. Claus EB, Risch N, Thompson D. **Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction.** *Cancer* 1994, **73**:643-651.
31. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. **A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.** *Stat Med* 2005, **23**:1111-1130. Erratum in: *Stat Med* 2005, **24**:156.

32. **National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Clinical Practice Guidelines in Oncology** [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf]
33. ASCO Subcommittee on Genetic Testing for Cancer Susceptibility: **Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility.** *J Clin Oncol* 2006,**14**:1730-1736.
34. Penn II Mutation Prediction Model [<http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2/>]
35. Parmigiani G, Chen S, Iversen ES, *et al.*: **Validity of models for predicting *BRCA1* and *BRCA2* mutations.** *Ann Intern Med* 2007,**147**:441-450.
36. Naseem H, Boylan J, Speake D, *et al.*: **Inherited association of breast and colorectal cancer: limited role of *CHEK2* compared with high-penetrance genes.** *Clin Genet* 2006, **70**:388-95.
37. Penchaszadeh VB: **Community genetics in Latin America: challenges and perspectives.** *Community Genet* 2000, **3**:124-7.
38. Hughes KS, Roche C, Campbell CT, *et al.*: **Prevalence of family history of breast and ovarian cancer in a single primary care practice using a self-administered questionnaire.** *Breast J* 2003, **1**:19-25.
39. Hoskins KF, Zwaagstra A, Ranz M: **Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening.** *Cancer* 2006, **107**:1769-76.

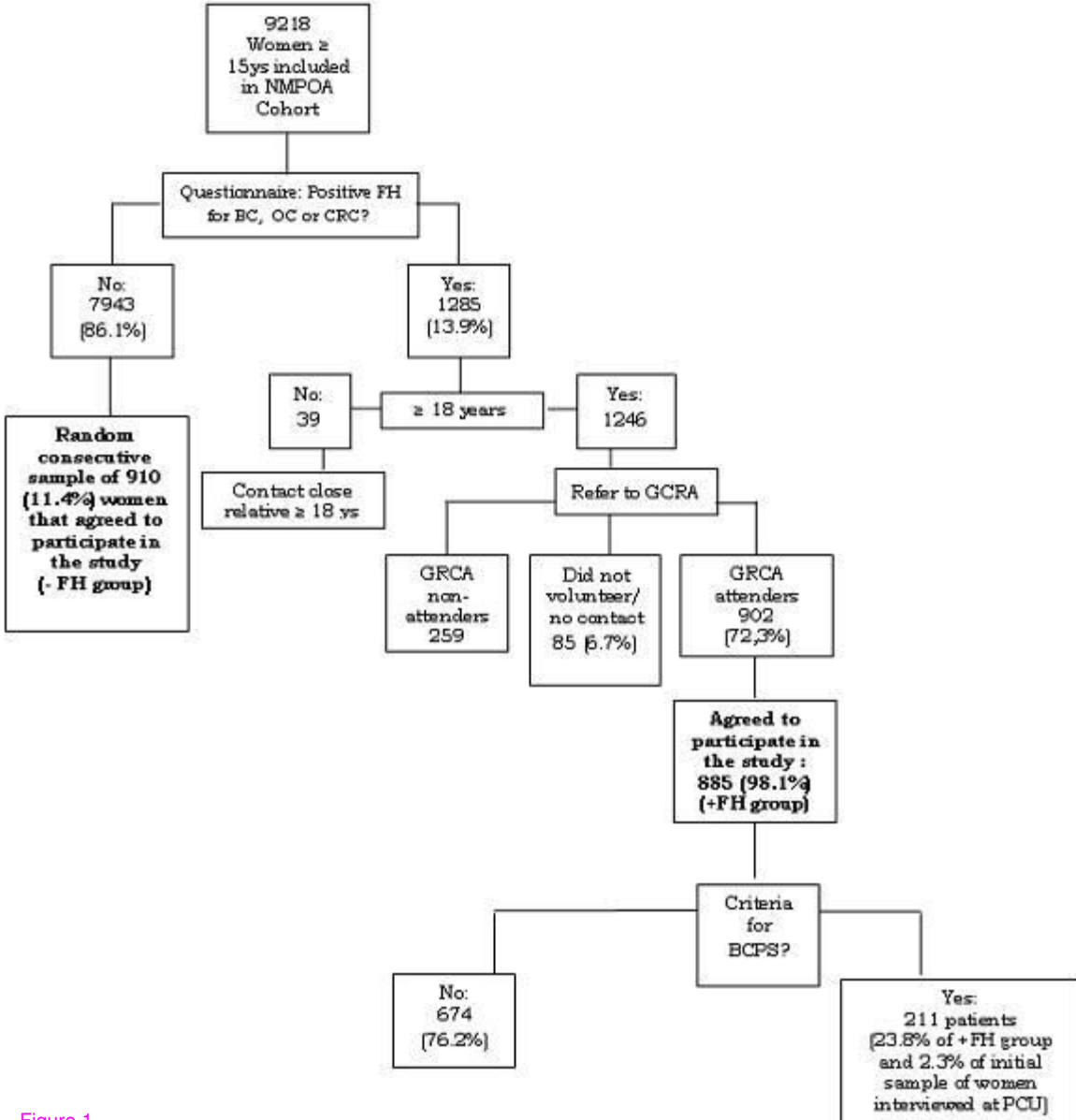


Figure 1

Additional files provided with this submission:

Additional file 1: table1_041208.doc, 41K

<http://www.biomedcentral.com/imedia/1082521500249068/supp1.doc>

Additional file 2: table2_041208.doc, 32K

<http://www.biomedcentral.com/imedia/1625189286249068/supp2.doc>

Additional file 3: table3_12012009.doc, 32K

<http://www.biomedcentral.com/imedia/1982220773249068/supp3.doc>

1522252774249068 Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care.

1 mensagem

BioMed Central Editorial <editorial@biomedcentral.com>

19 de janeiro de 2009 18:30

Para: Prof Patricia Ashton-Prolla <pprolla@hcpa.ufrgs.br>

Cc: Prof Patricia Ashton-Prolla <pprolla@hcpa.ufrgs.br>, Patricia Ashton-Prolla <pprolla@hcpa.ufrgs.br>, Juliana Giacomazzi <jgiacomazzi@hcpa.ufrgs.br>, Aishameriane V Schmidt <aishameriane.schmidt@ufrgs.br>, Fernanda L Roth <firoth@brturbo.com.br>, Edenir I Palmero <palmeroe@fellows.iarc.fr>, Luciane Kalakun <luciane.kalakun@ufrgs.br>, Ernestina S Aguiar <aguiarjt@yahoo.com.br>, Susana M Moreira <surammstein@yahoo.com.br>, Erica Batassini <ericabatassini@hotmail.com>, Vanessa Belo-Reyes <beloreyes@yahoo.com.br>, Maira Caleffi <maira@hmv.org.br>, Lavinia Schuler-Faccini <lavinia.faccini@ufrgs.br>, Suzi A Camey <camey@mat.ufrgs.br>

Article title: Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care.

MS ID : 1522252774249068

Authors : Patricia Ashton-Prolla, Juliana Giacomazzi, Aishameriane V Schmidt, Fernanda L Roth, Edenir I Palmero, Luciane Kalakun, Ernestina S Aguiar, Susana M Moreira, Erica Batassini, Vanessa Belo-Reyes, Maira Caleffi, Lavinia Schuler-Faccini and Suzi A Camey

Journal : BMC Cancer

Dear Prof Ashton-Prolla

Thank you for submitting your article. This acknowledgement and any queries below are for the contact author. This e-mail has also been copied to each author on the paper, as well as the person submitting. Please bear in mind that all queries regarding the paper should be made through the contact author.

A pdf file has been generated from your submitted manuscript and figures. We would be most grateful if you could check this file and let us know if any aspect is missing or incorrect.

http://www.biomedcentral.com/imedia/1522252774249068_article.pdf (144K)

For your records, please find below link(s) to the correspondence you uploaded with this submission. Please note there may be a short delay in creating this file.

http://www.biomedcentral.com/imedia/1757354905249250_comment.pdf

If the PDF does not contain the comments which you uploaded, please upload the cover letter again, click "Continue" at the bottom of the page, and then proceed with the manuscript submission again. If the letter will not upload, please send a copy to editorial@biomedcentral.com.

We will assign peer reviewers as soon as possible, and will aim to contact you with an initial decision on the manuscript shortly. The submitting author can check on the status of your manuscript in peer review at any time by logging into 'My BioMed Central' (<http://www.biomedcentral.com/my>).

In the meantime, if you have any queries about the manuscript you may contact us on editorial@biomedcentral.com. We would also welcome feedback about the online submission process.

You will be able to change details or submit revised versions of your manuscript by going to:

http://www.biomedcentral.com/manuscript/login/man.asp?txt_nav=man&txt_man_id=1522252774249068

Regards

The BioMed Central Editorial Team

Tel: +44 (0)20 7631 9921

Facsimile: +44 (0)20 7631 9923

e-mail: editorial@biomedcentral.com

Web: <http://www.biomedcentral.com/>