

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL

MARIA HILDA ARAUJO RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR POR HEREDOGRAMA
EM CÂNCER DE MAMA**

São Luís
2009

MARIA HILDA ARAUJO RIBEIRO

**AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR POR HEREDOGRAMA
EM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

São Luís
2009

Ribeiro, Maria Hilda Araujo

Avaliação da história familiar por heredograma em câncer de mama / Maria Hilda Araujo Ribeiro.

97 f.:il.

Orientado por: Prof^ª. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil,
Universidade Federal do Maranhão, 2009.

1. Neoplasias da Mama. 2. Genética. 3. Epidemiologia. I. II. Título

CDU: 618.19-006.6

AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR POR HEREDOGRAMA EM CÂNCER DE MAMA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública considerou o candidato aprovado em / / /

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Orientadora)
Doutora em Medicina
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcos Antonio Barbosa Pacheco (1º Examinador)
Doutor em Políticas Públicas
Centro Universitário do Maranhão

Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito (2º Examinadora)
Doutora em Medicina
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Raimundo Antonio da Silva (3º Examinador)
Doutor em Saúde Pública
Universidade Federal do Maranhão

“As famílias com câncer hereditário [...] suportam as dores e os infortúnios com resignação e depositam em nós pesquisadores a esperança da cura dos seus males.”

Carlos Gil Ferreira e José Cláudio Casali da Rocha

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus pela sua imensa bondade.

Aos meus familiares pela compreensão e apoio nos momentos difíceis.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) coordenado pela Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito, que sabiamente tem conduzido com ações exitosas este Mestrado Acadêmico.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pelo seu apoio, dedicação e exemplo profissional.

À Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein, docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA, com gratidão.

À Mestra, Professora Doutoranda do DINTER FISCLINEX, UERJ- UFMA e colega Dulcelena Ferreira Silva, médica Oncologista do Instituto Maranhense de Oncologia (IMOAB), que muito contribui para o êxito desta jornada.

A todos os professores do Mestrado, colegas e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil a minha gratidão.

Aos bolsistas da iniciação científica: BIC/FAPEMA/UFMA, Carlos Eduardo Everton Machado, PIBIC/CNPq/UFMA, Rodrigo Duart Martins Souza e José Alberto Pereira Pires, como também ao Marcos Davi Gomes de Sousa, bolsista PIBIC/CNPq, acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) o meu agradecimento pela colaboração.

À Helena Ribeiro Sousa, secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão pela atenção e reconhecida dedicação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) o meu reconhecimento pelo apoio concedido.

À Professora Doutora Sônia Vieira, integrante da UNICAMP, pela colaboração e dedicação à análise estatística.

Ao Instituto de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), o meu agradecimento.

Aos familiares das mulheres falecidas por câncer de mama e tratadas no IMOAB os quais auxiliaram na construção do Herodogramas o nosso reconhecimento.

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram de forma direta e/ou indiretamente para o êxito deste trabalho.

RESUMO

O câncer familiar compreende a agregação de alguns tipos de câncer sem um padrão de herança bem definido. A genética do câncer é um componente essencial da prática clínica em oncologia. No Brasil, o câncer de mama é a principal causa de morte em mulheres. No Maranhão, estudos sobre predisposição genética são necessários para investigar os índices de incidência e mortalidade. Avaliou-se o câncer familiar, a partir dos antecedentes familiares de mulheres falecidas por câncer de mama, visando à construção de heredograma para identificar famílias com predisposição hereditária, aspecto de relevância no diagnóstico precoce de tumores. Foi realizado um estudo descritivo, observacional de uma amostra de conveniência a partir de 54 prontuários de mulheres falecidas por câncer de mama do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), no período de 2000 a 2007 em São Luís-MA. Investigou-se 54 prontuários de mulheres que foram a óbito por câncer de mama, com idade inferior a 60 anos e os respectivos parentes de primeiro e segundo graus. Demonstrou-se as características de distribuição das variáveis selecionadas sobre dados sócio-demográficos, tipos histopatológicos, estadiamento, sobrevida e heredogramas. Construiu-se heredogramas, tendo sido identificadas 18 famílias com relatos de casos de câncer. Esta pesquisa foi aprovada pelo CEP do Hospital Universitário da UFMA. Os dados foram analisados no Epi Info 2007. A idade média das pacientes ao diagnóstico foi 39,55 e ao óbito, 41,98 anos. A sobrevida global variou de 1 a 240 meses. Foi observado apenas um caso de parente acometido em 13 famílias e dois casos em três. Onze pacientes referiram casos em parentes de primeiro grau e quatro, de segundo grau. Onze pacientes com história familiar foram diagnosticadas em idade inferior a 39 anos e 4 tinham 50 anos ou mais. Os tumores identificados nas famílias compreenderam: câncer de pulmão, de próstata e melanoma. Dez famílias apresentaram dois ou mais casos ao longo de duas gerações, três tiveram dois ou mais casos na mesma geração e uma referiu três casos em três gerações. Dez famílias referiram acometimento somente em parentes de primeiro grau, três apenas em parentes de segundo grau e uma em ambos. Verificou-se 33,33% das pacientes estudadas apresentaram história familiar de câncer. Destas, mais da metade teve o diagnóstico em idade igual ou inferior a 39 anos, sugerindo possível relação entre idade precoce ao diagnóstico e frequência aumentada de casos na família, o que subsidia o estudo de câncer hereditário, favorecendo a implantação de biorepositório de amostras no Estado do Maranhão.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Genética. Epidemiologia.

ABSTRACT

Cancer familial includes some types of cancer aggregation without a well defined inheritance pattern. Cancer genetics is an essential component of clinical practice in oncology. In Brazil, breast cancer is the leading cause of death in women. In Maranhão, studies on genetic predisposition are needed to investigate the incidence and mortality rates. To evaluate the familial cancer from family history of women who died of breast cancer, the purpose of constructing pedigree to identify families with hereditary predisposition, relevant aspect in the early tumors diagnosis. This is a descriptive and observational study of a convenience sample from 54 medical records of the Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello on women who died of cancer, from 2000 to 2007 in São Luis, MA, Brazil. The data were analyzed using Epi Info 2007. It was investigated medical records of 54 women who died of breast cancer under the age of 60 years and their relatives of first and second grade. It was demonstrated the distribution characteristics of selected variables on socio-demographic data, histopathological type, stage, survival and pedigree. It was constructed pedigrees, have been identified 18 families with cancer cases reports. This study was approved by the UFMA Teaching Hospital's Research Ethics Committee. The patients' average age at diagnosis and at the death was 39.55 and 41.98 years, respectively. Overall survival ranged from 1 to 240 months. We observed only one case of affected relatives in 13 families and two in three cases. Eleven patients reported cases in first degree relatives and four, in second degree relatives. Eleven patients with family history were diagnosed at the age of 39 years and 4 were 50 years or more. Tumors identified in families included: lung cancer, prostate cancer and melanoma. Ten families had two or more cases over two generations, three had two or more cases in the same generation, and one reported three cases in three generations. Ten families reported involvement only in first-degree relatives, only three second-degree relatives and one in both. It was verified that 33.33% of the patients studied had a cancer family history. Of these, more than half were diagnosed at age less than 39 years, suggesting a possible relationship between early age of cancer onset and increased frequency of cases in the family, which subsidizes the hereditary cancer study, promoting samples biorepositories implantation in the Maranhão State, Brazil.

Keywords: Breast Neoplasms. Genetics. Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Reta de regressão para idade de óbito em função da idade ao diagnóstico. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA. 26
- Figura 2 – Correlação entre a idade ao diagnóstico e sobrevida no câncer de mama. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA. 27
- Figura 3 – Correlação entre a idade ao diagnóstico e sobrevida no câncer de mama, predominantemente abaixo da expectativa (55 anos de idade). IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA. 28
- Figura 4 – Distribuição das síndromes hereditárias em mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA. 31
- Figura 5 – Arvore familiar (Heredograma da paciente IBC) envolvendo uma mulher diagnosticada com câncer de mama aos 37 anos de idade, mãe acometida com câncer de ovário aos 72 anos, uma tia e um tio com câncer de mama aos 73 anos e 61 anos respectivamente, além de outro tio com câncer de pulmão aos 68 anos. 32
- Figura 6 – Arvore familiar (Heredograma da paciente REM) envolvendo uma mulher diagnosticada aos 38 anos de idade com câncer de mama, pai aos 53 anos com câncer de esôfago, duas tias: uma com câncer de colo do útero aos 50 anos e outra com câncer de estomago aos 58 anos; tios: um com câncer de próstata aos 58 anos, câncer de colorretal aos 65 anos, câncer de próstata aos 57 anos e câncer de laringe aos 57 anos. 32
- Figura 7 – Arvore familiar (Heredograma da paciente ALNP) envolvendo uma mulher diagnosticada com câncer de mama aos 29 anos de idade e irmã com câncer de ovário aos 27 anos. 32
- Figura 8 – Árvore da família (Heredograma da paciente GRR) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 23 anos de idade, pai com câncer de próstata aos 60 anos. 33
- Figura 9 – Árvore da família (Heredograma da paciente DPS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 31 anos de idade, irmã com câncer de mama aos 48 anos. 33
- Figura 10 – Árvore da família (Heredograma da paciente LMS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 48 anos de idade, tio com câncer de próstata aos 50 anos. 34
- Figura 11 – Árvore da família (Heredograma da paciente HBT) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 31 anos de idade, tia com câncer de estômago aos 49 anos. 34
- Figura 12 – Árvore da família (Heredograma da paciente MCC) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 37 anos de idade, tio com câncer de estômago aos 76 anos. 35
- Figura 13 – Árvore da família (Heredograma da paciente GEC) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 41 anos de idade, tio com câncer de pulmão aos 48 anos. 35
- Figura 14 – Árvore da família (Heredograma da paciente HMS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 39 anos de idade, tia com câncer de pulmão aos 59 anos e uma tia com outra neoplasia de sitio desconhecido. 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.	23
Tabela 2 – Características clínicas de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.	24
Tabela 3 – Distribuição das mulheres, segundo a faixa etária e o acometimento de câncer na família. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.	25
Tabela 4 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o estágio e a faixa etária. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.	25
Tabela 5 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o estágio e sobrevida global. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.	26
Tabela 6 – Distribuição das mulheres menores de 50 anos, que foram a óbito por câncer de mama demonstrando ordem de sobrevida crescente. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.	27
Tabela 7 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o sítio metastático. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.	28
Tabela 8 – Distribuição de mulheres que foram a óbito por câncer de mama, quanto ao número de casos de câncer na família. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.	29
Tabela 9 – Localização do câncer em familiares de mulheres que foram a óbito por câncer de mama no período de 2000 a 2007. IMOAB, São Luís, Maranhão.	29
Tabela 10 – Distribuição de casos de câncer de mama nas famílias das mulheres assistidas que foram a óbito. 2000-2007. IMOAB. São Luís – MA.	30
Tabela 11 – Distribuição de casos de câncer em familiares de mulheres com diagnóstico de câncer de mama no IMOAB. São Luís, 2000 a 2007.	30
Tabela 12 – Distribuição de associações de câncer de mama e de ovário (síndrome mama-ovário) e câncer de mama e colo retal (síndrome colorretal). IMOAB. 2000-2007. São Luís - MA.	31

LISTA DE SÍMBOLOS



Sexo Masculino



Casos índice



Sexo Feminino

Neoplasias:

Laringe



Pulmão



Útero



Mama lateralidade desconhecida



Ignorada localização da neoplasia



Ignora informação sobre familiares



Próstata



Estômago



Mama direita



Mama esquerda



Cólon / reto



Esôfago



LISTA DE ABREVIATURAS

a.C.	antes de Cristo
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	ataxia telangiectasia mutated gene
BRCA1	Breast Cancer 1 gene. (Primeiro gene de susceptibilidade ao câncer de mama, identificado em 1994)
BRCA 2	Breast Cancer 2 gene. (Segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, identificado em 1995)
CA-125	Cancer antigen 125
CA-15.3	Cancer antigen 15.3
CA-19.9	Cancer antigen 19.9
CDK	Cyclin-dependent kinase (quinases ciclina-dependentes)
CEA	Carcino Embryonic Antigen (antígeno carcinoembrionário)
CHEK2	checkpoint homolog gene
DNA	Desoxiribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucléico).
FAP	Familial Adenomatous Polyposis (Polipose Adenomatosa Familiar)
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 gene
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Câncer Colorretal Hereditário Não-Polipose)
IMOAB	Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello
INCA	Instituto Nacional de Câncer
KD	Quilodálton
MS	Ministério da Saúde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PTEN	phosphatase and tensin gene
SMOH	Síndrome mama-ovário hereditária
SUS	Sistema Único de Saúde
TNM	Sistema de estadiamento dos tumores malignos.
TP53	Gene Supressor de Tumor
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE SÍMBOLOS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	3
1.2 Epidemiologia do câncer de mama no Mundo, Brasil e Maranhão.....	5
1.3 Fatores de risco	8
1.4 Aspectos gerais da carcinogênese.....	12
1.5 Síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama.....	15
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Heredograma	21
4.2 Aspecto ético.....	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Análise do prontuário de mulheres que foram a óbito por câncer de mama	23
5.2 Análise da história do câncer na família	28
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A – Ficha Protocolo	59
APÊNDICE B – Questionário aplicado aos familiares	61
APÊNDICE C – Artigo Científico	65
APÊNDICE D – Normas para publicação do artigo científico	78
APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética.....	84

1 INTRODUÇÃO

A epidemiologia dos tumores hereditários de mama demonstra cerca de 5 a 10% de todos os diagnósticos de câncer de mama, que geralmente ocorrem em idade precoce, (antes da menopausa), acometendo vários indivíduos em mais de uma geração da família (MIKI et al. 1994; WOOSTER et al. 1995).

O câncer de mama é considerado uma doença multifatorial, incluindo essencialmente os fatores genéticos para a doença (STEEL, 1997). De um modo geral, os indivíduos e suas famílias são selecionados em três grandes grupos: tumores esporádicos, agrupamentos familiares e tumores hereditários. A identificação destas famílias possibilita não só que recomendações específicas de rastreamento, diagnóstico precoce e prevenção sejam oferecidas a esses grupos, como também que, a partir da análise desses grupos, novas síndromes e mutações possam ser identificadas (ROCHA; NORONHA; PENA, 2002).

Para o diagnóstico definitivo da Síndrome do Câncer Familiar, seria necessário identificar os antepassados diretos de pelo menos duas gerações anteriores. Os antecedentes falecidos deveriam ter sua doença básica identificada com confirmação histológica. O diagnóstico de certeza desta síndrome é confirmado pelo seguimento dos descendentes e por meio da constatação ou não de incidência aumentada de neoplasias malignas (CARMO et al. 1982).

As síndromes hereditárias estão associadas ao alto risco de desenvolvimento de um ou mais tipos de tumores (BRASIL, 1998; AFONSO, 2009). Os tumores hereditários tendem a ocorrer em uma idade mais precoce que o seu correspondente esporádico, além de apresentarem um alto risco de tumores múltiplos ou bilaterais. As síndromes de câncer familiar compreendem a agregação familiar de alguns tipos de câncer sem um padrão de herança bem definido e estão associadas a um risco moderado de câncer (ROCHA; NORONHA; PENA, 2002).

Rocha, Noronha e Pena, (2002), também, descrevem as síndromes de câncer familiar correspondendo a cerca de 10 a 15% dos cânceres. A predisposição é em geral multifatorial e depende muitas vezes da interação de fatores ambientais e suscetibilidade genética como polimorfismos em genes modificadores de risco ou mesmo mutações de baixa penetrância nos genes de predisposição ao câncer.

Um risco aumentado de câncer nos parentes de primeiro grau (diretamente relacionados com pais, irmão e filhos) de pacientes com câncer aparentemente esporádicos é

observado em vários estudos populacionais e em gêmeos homocigóticos (ROCHA; NORONHA; PENA, 2002; ALLAIN, 2009).

Os fatores predisponentes para câncer de mama incluem a idade e sabe-se que menos de 1% de todos os casos ocorrem em mulheres com menos de 25 anos de idade. Entretanto, após os 30 anos, há um nítido aumento da incidência de câncer de mama, apresentando um pico entre os 45 e 50 anos (PONDER, 1998; D'ÁVILA et al. 2000).

A história familiar de câncer de mama aumenta o risco relativo geral do desenvolvimento da neoplasia mamária. Entretanto, o risco não é significativamente aumentado em mulheres cujas mães ou irmãs tiveram câncer de mama após a menopausa, enquanto que as mulheres cujas mães e irmãs tiveram câncer de mama bilateral na pré-menopausa possuem um risco de 40-50%. Se a mãe ou irmã da paciente teve câncer de mama unilateral na pré-menopausa, seu risco de desenvolver a neoplasia é de aproximadamente 30% (D'ÁVILA et al. 2000; ALLAIN, 2009).

As mulheres com história de câncer de mama possuem em risco de aproximadamente 60 a 80% de desenvolver câncer de mama contralateral. Uma história de carcinoma de endométrio, carcinoma ovariano ou câncer de cólon também foi associado a um aumento do risco de câncer de mama (D'ÁVILA et al. 2000; ALLAIN, 2009).

Atualmente, a visão que se tem sobre câncer é o crescimento de um tumor que resulta da transformação celular e aquisição de capacidade invasiva como resultado de mutações sucessivas. Expansão celular clonal, derivada de sucessivas mutações, pode levar à progressão tumoral. Iniciação e progressão tumoral ocorrem por sucessivos eventos genéticos em células constitucionais ou somáticas que convertem proto-oncogenes (como *myc*, *cerB-2*) em oncogenes ativados, ou inativam genes supressores de tumor (BENETT; GATTAS; TEH, 1999).

As mutações presentes em indivíduos suscetíveis ao câncer de mama hereditário envolvem genes supressores de tumores, como BRCA1, BRCA2 e TP5 (GREENE, 1997).

Demichele e Weber (2000) descreveram dois danos genéticos fundamentais que são responsáveis pelo fenótipo maligno encontrado nas células de câncer, os quais incluem a ativação de proto-oncogenes, produzindo ganho de função nas células afetadas e a inativação dos genes supressores de tumor.

Alguns genes supressores de tumor são importantes na regulação do ciclo celular, normalmente funcionando como controladores do crescimento celular; outros são fundamentais na reparação de defeitos no DNA, prevenindo a propagação de mutações em

outros genes críticos. Genes supressores de tumor que sofreram mutação perdem as funções de regulação, levando a transformações malignas (D'ÁVILA et al. 2000, DUFLOTH et al. 2007).

Segundo Almeida (2007), uma ação conjunta da prática clínica em mastologia, genética e epidemiologia, talvez se constituam na melhor opção para o desenvolvimento de uma produtiva atividade científica, que contribua para ampliar o conhecimento sobre o problema do controle do câncer e simultaneamente, se traduza em ações mais eficazes voltadas para o bem estar das mulheres com alto risco familiar de desenvolver câncer de mama.

As síndromes hereditárias são definidas como combinações de sinais e sintomas, formando apresentação clínica distinta indicativa de anormalidade particular. As síndromes de câncer hereditário são afecções genéticas nas quais neoplasias malignas parecem se aglomerar em certas famílias (ARAUJO, 2007; ALLAIN, 2009).

Araujo (2007), também demonstrou a identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário, os quais apresentam risco cumulativo vital muito superior ao da população para vários tipos de câncer, outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário.

O desenvolvimento desta pesquisa viabilizou o estudo de câncer hereditário a partir de parentes falecidos por câncer de mama, considerando que este é um grave problema de saúde pública, tendo em vista a inexistência de estudos científicos sobre agregação familiar de câncer em São Luís, que é de relevância regional.

1.1 Histórico

O câncer aflige a humanidade desde as civilizações mais antigas, como pode ser percebido no papiro de Elbers (1500 a.C.). A civilização dos hindus e persas comprovaram os conhecimentos rudimentares sobre a doença. Hipócrates (460-375 a.C.) realizou uma série de descrições sobre o câncer de pele, mama, útero e órgãos internos, vindo inclusive dele a denominação da doença por câncer, que no grego *karkinos* significa caranguejo (DIAS et al. 1994).

Segundo Galeno, o nome da doença deve-se à semelhança entre as veias intumescidas externamente situadas ao redor do tumor e as pernas do caranguejo e não, como muitos entendem, ao fato da doença metastática evoluir de modo semelhante aos movimentos do caranguejo (SONTAG, 1984).

As doenças da mama, com suas incertezas terapêuticas, intrigaram a atenção dos médicos e historiadores através dos tempos. Nas civilizações antigas, os primeiros achados vêm do Antigo Egito, encontrado por Edwin Smith em Tebas (1862), datando de 1600 a.C. Este é talvez o mais antigo registro de câncer de mama em *Instruções a Respeito dos Tumores na Sua Mama*. Naquela época, uma mama com tumores salientes, muito frios ao toque, constituía uma afecção para a qual não existia tratamento (BLAND; COPELAND, 1994; DIAS et al. 1994).

No Período Grego Clássico (460 - 136 a.C.), encontra-se lado a lado uma concepção leiga, e outra médica sobre a doença. De acordo com a primeira, a doença era vista como um castigo dos deuses ou como resultado de causas naturais. Enquanto isto, Hipócrates (460 - 370 a.C.), considerado o Pai da Medicina, desenvolveu uma concepção segundo a qual a doença corresponderia ao ambiente e ao comportamento da pessoa. Além disso, introduziu ideais éticos e descreveu um caso de carcinoma de mama associado a corrimento sanguíneo do mamilo. Segundo ele, nos casos de câncer profundamente localizados, era melhor não tratar o paciente, porque o tratamento acelerava a morte (BLAND; COPELAND, 1994).

Entre 150 a.C. - 500 d.C. (Período Greco-Romano) a medicina migrou da Grécia para Roma. Nesse contexto, o tratamento do câncer ficou a cargo de Leônidas, e consistia em uma incisão inicial na pele não afetada e cauterização para cessar o sangramento. Aurélio Cornélio Celso, no primeiro século d.C., foi o primeiro a descrever as características clínicas do câncer, mencionando acerca da malignidade simples ou inicial, carcinoma sem úlcera, câncer ulcerado em couve-flor sangrante. Galeno (131 - 201 d.C.) foi o maior médico grego depois de Hipócrates, fazendo descrições anatômicas perfeitas que persistiram por muitos anos, afirmando que cirurgia podia ser curativa no estágio inicial da doença (BLAND; COPELAND, 1994; DIAS et al. 1994).

Com o advento da Idade Moderna, a queda do domínio da Igreja possibilitou o avanço da ciência, sendo a doença, então, concebida como algo externo que atingia a pessoa sem a sua participação, causando-lhe desequilíbrios.

No Período Renascentista, vários autores descreveram acerca de procedimentos cirúrgicos de amputação da mama. Entre eles, pode-se destacar Johann Schultes (1595-1645), que descreveu a mastectomia (BLAND; COPELAND, 1994).

No século XVIII, Período Iluminista, Pieter Camper (1722-1789), descreveu e ilustrou os linfonodos mamários internos, e Paolo Mascagni (1752-1815) fez o mesmo com a drenagem linfática peitoral. Na França, Henri François Le Dran (1685-1770) concluiu que o câncer era uma doença local em suas fases iniciais, e que a disseminação ao sistema linfático

assinalava um prognóstico pior. Jean Louis Petit (1674-1750), primeiro diretor da Academia Francesa de Cirurgia, e Fabricius (1537-1619) defendiam a remoção da mama com o músculo peitoral subjacente e linfonodos axilares, recomendavam o que poderia ser considerado a primeira cirurgia radical (BLAND; COPELAND, 1994; SUTELIFFE; DUIN, 1992).

As primeiras publicações do que viria a ser o moderno conceito sobre o câncer foram de Wilhelm Waldeyer-Hartz (1836-1921), criador do termo cromossomo. Ele reconhece que o câncer inicia em células normais que sofrem alterações, crescem desordenadamente produzindo metástases por via sanguínea, linfática ou fluídos intersticiais. Considerava, ainda, que alguns cânceres podem ser generalizados, mas a cura é possível, caso a doença seja diagnosticada no início (SUTELIFFE; DUIN, 1992).

No século XIX, houve duas contribuições importantes, sendo que a primeira foi a da anestesia por William T. G. Morton nos Estados Unidos em 1846 e a outra foi o princípio da anti-sepsia por Joseph Lister na Grã-Bretanha em 1867. Os maiores horrores da cirurgia foram aliviados, a dor e a infecção. Na cirurgia européia, questionava-se a radicalidade da mastectomia. Nesse âmbito, destacou-se Sir James Paget (1814-1899), que questionava se a cirurgia acrescentava duração de vida ou conforto que justificasse o risco, descrevendo uma mortalidade operatória em torno de 10%, e sempre uma recidiva em torno de 8 anos (BLAND; COPELAND, 1994; DIAS et al. 1994).

A partir da primeira metade do século XX, a comunidade médica passa a ter mais esperanças de diagnóstico de câncer, visto anteriormente como uma sentença de morte e que estigmatizava, isolava e humilhava as pessoas tanto quanto a lepra e a sífilis (DIAS et al. 1994).

E sendo assim, os aspectos históricos do câncer de mama demonstraram preocupação acerca do diagnóstico e tratamento, e somente a partir do século XIX foi que o cirurgião francês Paul Broca documentou detalhadamente o que seria um grupo de mulheres com câncer de mama e informou, que na família de sua esposa (madame “Z”) foram identificados 10 casos em 24 mulheres, tornando-se assim evidente a importância do estudo do câncer hereditário da mama (NOVAIS, 1994).

1.2 Epidemiologia do câncer de mama no Mundo, Brasil e Maranhão

Globalmente, o câncer da mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres, inclui 23% de todos os cânceres femininos que são recém-diagnosticados em mais de 1,1 milhões de mulheres por ano (PARKIN et al. 2005).

Anualmente, mais de 411 000 mortes são devido ao câncer de mama, representando mais de 1,6% de mortes por todas as causas do sexo feminino (STEWART; KLEIHUES, 2003).

A projeção para 2010, é que a taxa anual global de novos casos de câncer de mama será 1,5 milhões, e uma maioria cada vez maior será em de países de baixa e média renda. Cerca de 4,4 milhões de mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos últimos cinco anos estão atualmente vivas, tornando o câncer de mama o único câncer mais prevalente no mundo (PARKIN et al. 2005).

Parkin et al. (2005), também, evidenciou, que a incidência de câncer de mama é baixa (menos de 20/100 000) na maioria dos países da África Subsaariana, China e em outros países da Ásia Oriental, com exceção do Japão. As taxas mais elevadas (80-90/100 000) são registradas na América do Norte, em regiões de América do Sul, incluindo o Brasil e a Argentina.

Com referência às tendências temporais e mortalidade por câncer de mama, a incidência tem crescido rapidamente durante nas últimas décadas, em muitos países em desenvolvimento, e lentamente em países desenvolvidos. As taxas de mortalidade mantiveram-se bastante estável entre 1960 e 1990 na maioria dos países da Europa e das Américas, em seguida, mostrou sensível declínio, que atingiram a 25-30% no Norte da Europa (BOSETTI et al. 2008).

O câncer de mama em países de baixa e média renda deverá previsivelmente continuar a aumentar nos próximos anos com base no aumento da expectativa de vida e na transferência de padrões reprodutivos e comportamentais associados com o aumento do risco para câncer de mama.

Mesmo admitindo não conservadoramente alteração nas taxas subjacentes de idade específicas poderia haver quase 50% de aumento mundial na incidência da mortalidade entre 2002 a 2020 devido às alterações demográficas, sendo nos países em desenvolvimento um aumento de 55% na incidência e 58% na mortalidade em menos de 20 anos (PARKIN et al. 2005).

Estas estatísticas provavelmente subestimam o aumento real das taxas de câncer de mama, uma vez que os poucos dados disponíveis a partir de países de baixa e média renda revelam que a incidência e a mortalidade do câncer de mama aumentam com a idade, especialmente em estudos de coortes recentes. Isto é especialmente verdadeiro entre as mulheres urbanas e é provavelmente devido, pelo menos em parte, à adoção de estilos

de vida ocidentais, que tendem a promover a diminuição da paridade, parto tardio, diminuição da atividade física, e hábitos alimentares inadequados associados com menarca precoce, todos os quais foram associado com o aumento das taxas pós-menopausa de câncer da mama (BRAY; McCARRON; PARKIN, 2004; PARKIN; FERNANDEZ, 2006; PORTER, 2008).

A incidência aumenta linearmente com idade até à menopausa, após o qual um novo aumento é menos acentuado, ou seja, quase ausente nos países em desenvolvimento. Mais de 80% das neoplasias de mama provêm do epitélio ductal, enquanto uma minoria é originária do epitélio lobular. No entanto, a proporção de carcinomas ductais tem aumentado ao longo dos últimos períodos (COLDITZ; BAER; TAMANI, 2006).

A sobrevivência ao câncer de mama tem lentamente aumentado nos países desenvolvidos, onde atinge 85%, após melhorias práticas em termos de rastreamento e tratamentos. Por outro lado, a sobrevivência nos países em desenvolvimento permanece em torno de 50-60% (COLDITZ; BAER; TAMANI, 2006).

O risco de câncer de mama aumenta cumulativamente com o número de ciclos ovarianos. O risco diminui por cerca de 15% para cada ano de atraso na idade de menarca e aumenta em 3% por cada ano de atraso na idade da menopausa. A menopausa artificial exerce efeito protetor semelhante ou um pouco maior do que menopausa natural (COLDITZ; BAER; TAMANI, 2006).

Apesar dos grandes avanços científicos na gestão do câncer de mama, a maior parte das nações do mundo enfrenta dificuldades que limitam a sua capacidade de melhorar a detecção precoce, diagnóstico e tratamento da doença (HISHAM; YIP, 2003).

O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil, para o ano de 2008, é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres com um risco estimado de 68 casos novos por 100 mil. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul (67/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (28/100.000). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (16/100.000) (INCA, 2007).

Nas últimas duas décadas, a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil apresentou elevação de 68%, passando de 5,77 em 1979 para 9,70 mortes por 100 mil mulheres em 1998 (BRASIL, 2004).

Dentro desta mesma expectativa, o Estado do Maranhão possui a menor taxa de incidência e de mortalidade da Região Nordeste. Estimou-se que para 2008 o Maranhão

possuiria 310 novos casos desta doença e que o número de óbitos chegaria a 50. Em relação ao restante do país, o Maranhão ocupa o 23º lugar em incidência de carcinoma mamário (7,24/100.000 mulheres) e a segunda menor taxa de mortalidade (1,8/100.000 mulheres), perdendo apenas para o Estado do Amapá com 1,22 óbitos para cada 100.000 mulheres. A subnotificação e a migração de pacientes para dar continuidade ao tratamento em outros estados, provavelmente respondem por baixos índices epidemiológicos (INCA, 2007).

1.3 Fatores de risco

Existem evidências unânimes que o meio ambiente exerce influências sobre os mecanismos genéticos que promovem doenças. A grande variação de incidência de câncer entre populações vivendo em diferentes regiões do mundo sugere que a maioria dos tumores malignos é relacionada a fatores ambientais (NANDA et al. 2005; PARKIN et al. 2005).

Rothman (2001) refere que 80 a 90% dos cânceres têm determinantes tais como vírus, fumo, ingestão de alimentos e poluentes, assim como substâncias químicas e radioativas, que afetam o corpo humano.

Os estudos científicos mostraram que a idade, a história pessoal ou familiar de câncer progressivo, a longa história menstrual, não ter engravidado ou ter engravidado tardiamente, obesidade, mutação genética (BRCA1 ou BRCA2), fumo, doenças benignas da mama, uso de hormônios exógenos, aumentam a chance de aparecimento de câncer de mama (GARICOHEA et al. 2005; KING; LOVE, 2006).

O principal risco de alta susceptibilidade do câncer de mama são mutações nos genes BRCA1 e BRCA2; predisposições devido a mutações herdadas em um desses genes que muitas vezes é referida como Síndromes Hereditárias de Câncer de Mama-Ovário. Os genes foram inicialmente caracterizados em 1994 e 1995, respectivamente (MIKI et al. 1994; WOOSTER et al. 1995).

Mulheres que já tiverem câncer de mama têm mais chances de desenvolver câncer também na outra mama. E mulheres que tenham parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) diagnosticados com câncer de mama têm o risco aumentado. Este risco se eleva ainda mais se tiver mais de um parente com câncer de mama. Mulheres que iniciaram a menstruação antes dos 12 anos ou tiveram menopausa após os 55 também possuem maior risco (BOYLE; LEVIN, 2008).

Ser nuligesta ou primigesta tardia constitui risco aumentado para câncer de mama, uma vez que se acredita que na gestação as glândulas mamárias se maturam ao se prepararem para produzir leite (BOYLE; LEVIN, 2008).

A obesidade, um dos fatores de risco para o câncer de mama apontados na literatura (MENKE et al. 2006), teoricamente, deveria motivar maiores prevalências das práticas preventivas. Entretanto, os dados sugerem prevalências menores dessas condutas entre mulheres obesas. Tal associação foi observada anteriormente em estudo realizado nos Estados Unidos, no qual foi constatada também a associação de obesidade com menor escolaridade, classe social mais baixa e maior número de comorbidades, fatores também associados a menor prevalência de realização de mamografia (HULKA; MOORMAN, 2008; CLEARY; GROSSMANN, 2009).

Chein (2001), avaliando pacientes no menacme, afirmou que o uso de tamoxifeno durante 50 dias reduz de forma significativa o índice mitótico do epitélio mamário não neoplásico e o volume nuclear médio deste epitélio.

Algumas mutações genéticas (BRCA1 ou BRCA2) estão associadas com um risco aumentado para câncer de mama. Testes para identificar estas mutações já existem mais não são recomendados de rotina, somente sendo usadas em casos apropriados. Entre mulheres sem câncer, acima de 35 anos de idade, o tamoxifeno reduziu a incidência de câncer de mama receptor de estrogênio positivo, mas não daqueles receptores de estrogênio negativo (KING et al. 2006).

A redução no risco de câncer de mama utilizando-se tamoxifeno em mulheres de alto risco para a doença foi demonstrada, no entanto, a diferença de expressão de receptor de estrogênio associada às mutações de BRCA1 e BRCA2 traz um aspecto importante a ser considerado, tendo em vista que o tamoxifeno é agente antiestrogênico com atuação em receptor (FISHER et al. 2005).

As evidências genéticas e biológicas favorecem a utilização de tamoxifeno na prevenção do câncer de mama em mulheres saudáveis com mutação BRCA2, mas não para aquelas com mutação BRCA1 quando se inicia o medicamento a partir de 35 anos (KING et al. 2006).

É importante lembrar que no tratamento de tumores receptor de estrogênio positivo, independentemente da presença de mutações BRCA2 ou BRCA1, o tamoxifeno demonstra eficácia na redução do risco de doença contralateral e de recorrência (VERONESI et al. 2002; THULER, 2003; FISHER et al. 2005; KING et al. 2006).

Alguns estudos têm demonstrado que o uso desses hormônios exógenos pode estar associado com um aumento de risco para o câncer de mama, havendo controvérsias entre o uso de tais contraceptivos e o câncer de mama (TESSARO et al. 2001). Muitas pesquisas demonstram que o crescimento do número de casos de câncer está também associado à dieta (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997; CHLEBOWSKI et al. 2006; MARTÍNEZ, MARSHALL; GIOVANNUCCI, 2008).

O desenvolvimento de várias das formas mais comuns de câncer resulta de uma interação entre fatores endógenos e ambientais, sendo o mais notável desses fatores a dieta (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997; WHO, 1998).

É possível identificar, por meio de estudos epidemiológicos, associações relevantes entre alguns padrões alimentares observados em diferentes regiões do globo e a prevalência de câncer (BYERS, 1999; FLEGAL, 1999; GARÓFOLO et al. 2004).

O Comitê de Peritos da World Cancer Research Fund (1997) registraram medidas acerca do aumento da atividade física, da manutenção de peso corporal adequado e do não uso de tabaco, que promovem modificações para que se adote uma dieta mais saudável e capaz de reduzir cerca de 60% a 70% a incidência de câncer no mundo (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 1997; GARÓFOLO et al. 2004).

No caso específico do câncer de mama, alguns pesquisadores acreditam que só será possível reduzir a mortalidade por essa doença com diagnóstico precoce que identifique o tumor com o menor tamanho possível e em estágio inicial (INCA, 1999; TUBIANA; KOSCIELNY, 1999; MARINHO et al. 2003).

Ainda não se dispõe de nenhum método para a prevenção primária do câncer de mama e o diagnóstico precoce está fundamentado na avaliação clínica e no diagnóstico por imagem (TUBIANA; KOSCIELNY, 1999; MARINHO et al. 2003).

O diagnóstico precoce do câncer de mama está relacionado, indubitavelmente, ao acesso à informação para as mulheres, conscientizando-as sobre a realização do auto-exame da glândula mamária, do exame clínico e do exame de mamografia, tríade na qual deve se basear o rastreamento desta neoplasia (DEVINE; FRANK, 2000; MARINHO et al. 2003).

A mamografia é apontada como o principal método diagnóstico do câncer de mama em estágio inicial, capaz de detectar alterações ainda não palpáveis e favorecendo, assim, o tratamento precoce, mais efetivo e menos agressivo, com melhores resultados estéticos e eventos adversos reduzidos (BOYLE, 2002; MILLER et al. 2002).

O rastreamento mamográfico em massa tem sido estimulado e praticado em mulheres a partir dos 40 anos, e apesar de suas limitações, ainda é o melhor método de rastreamento do câncer mamário disponível (HULKA; MOORMAN, 2008).

Ao avaliar a frequência das metástases ocultas, bilateralidade da neoplasia e os custos do estadiamento em mulheres com câncer de mama operável, Chein, Brito e Rotstein (1999) verificaram que o rastreamento de metástases ocultas no pré-operatório tem custo elevado, demonstrando pouca eficácia.

O prognóstico do câncer de mama é relativamente bom se diagnosticado nos estádios iniciais. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa após cinco anos seja de 65% (variando de 53 a 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (BRASIL, 2004).

O Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis do Ministério da Saúde, desenvolvido pelo INCA em parceria com a Secretaria de Vigilância em Saúde, mostrou que para as 16 localidades brasileiras analisadas (15 capitais e o Distrito Federal) a cobertura estimada de realização de mamografia variou entre 37% e 76% (BRASIL, 2004).

Os marcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas.

No histórico dos marcadores tumorais alguns pesquisadores do passado já tinham a idéia de que algumas substâncias eram produzidas pelo tumor (ALMEIDA, 2007).

Os marcadores tumorais têm indicações precisas e indicações discutíveis, a interpretação terá que ser avaliada à luz do senso crítico, epidemiológico e da característica de cada marcador e da técnica usada para a detecção (ALMEIDA, 2007).

O Ca 125 é formado por uma glicoproteína de alto peso molecular, sua principal aplicação é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário.

O Ca 15.3 é o marcador tumoral, por excelência, para o câncer de mama, pois é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA. Níveis elevados de Ca 15.3 foram observados em várias outras neoplasias, tais como: câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas.

A fosfatase ácida prostática foi o primeiro marcador tumoral a ser utilizado no câncer de próstata. Este marcador possui limitações, pois costuma apresentar-se elevado

apenas nos estágios mais avançados do câncer de próstata, não sendo de muita utilidade nos estágios iniciais.

O CA 19.9 é um antígeno carboidrato de superfície celular, com peso molecular variando de 200 KD a 1000 KD, sendo também conhecido como antígeno de Lewis. É liberado na superfície da célula cancerosa e penetra na corrente sanguínea, onde pode ser detectado. Seu valor normal de referência é 37U/mL.

Este marcador tumoral é indicado no auxílio do estadiamento e à monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colo retal.

O antígeno carcino-embriônico (CEA) é o protótipo do marcador tumoral que tem sido extensivamente estudado desde sua identificação, em 1965. Originalmente foi descrito como presente em adenocarcinoma de cólon e reto e em cólon fetal, mas ausente em tecido colônico adulto normal. Atualmente, sabe-se que o CEA é produzido pelas células da mucosa gastrointestinal, são também encontrados em outras neoplasias malignas, como por exemplo, pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrointestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), cérvix (42% a 50%) e mama (30% a 50%).

1.4 Aspectos gerais da carcinogênese

Evidências epidemiológicas e genéticas sugerem um processo de multiestágios na carcinogênese (PITOT, 1996; VERMEULEN et al. 2008). Os modelos epidemiológicos procuram associar o tipo de carcinógeno e sua ação em diferentes estágios da carcinogênese com fatores individuais, como a idade e a dose e duração da exposição (VAINIO et al. 1992; ARMITAGE; DOLLS, 2004).

A evolução tem gerado espécies humanas capazes de metabolizar substâncias químicas que se acumulam nas células e explica a variação inter-etnias e inter-individual do metabolismo químico. Polimorfismos genéticos de enzimas que metabolizam drogas são quase sempre a regra, não a exceção (LANG; PELKONEN, 1999; VERMEULEN et al. 2008).

Assim, a suscetibilidade individual ao câncer envolve diversos fatores, como mudanças na expressão dos oncogenes e genes supressores de tumor, além de diferenças em genes específicos que regulam enzimas metabólicas e de reparo de DNA (WÜNSCH FILHO; ZAGO, 2005). Logo, a carcinogênese caracteriza-se por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de agentes

ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais, denominados carcinógenos (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000; VAINIO; HIETANEN, 2003).

Existem quatro estádios de carcinogênese: iniciação, que se caracteriza pela exposição das células aos carcinógenos com consequente mutação e formação de clones celulares atípicos (PERATONI, 1998); promoção, que se caracteriza pela multiplicação desses clones celulares atípicos; progressão e conversão malignas, onde as células apresentam autonomia para proliferar, perder a coesão e obter mobilidade, tornando-se invasivas (COOPER, 1995; MAREEL; LEROY, 2003; GRIZZI; CHIRIVA-INTERNATI, 2007).

Os genes que sofrem alterações genéticas são os proto-oncogenes (genes que controlam o crescimento e diferenciação celular), os genes supressores tumorais, os genes que regulam a apoptose e os reparadores do DNA (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000; DELFINO et al. 1997; LOURO, 2000; TEZ, 2008).

Quando os proto-oncogenes se descontrolam por expressão de genes, mutação, translocação ou rearranjo genético, geram um produto anormal, as oncoproteínas (CARREÑO; PEIXOTO; GIGLIO, 1999; BAKER; KRAMER, 2007).

O crescimento celular é controlado pela expressão de vários genes, estimuladores ou inibidores da divisão celular no meio intra ou extracelular, principalmente por aqueles que controlam os fatores de crescimento e seus receptores (CARREÑO; PEIXOTO; GIGLIO, 1999; MAREEL; LEROY, 2003; MESTER; REDEUILH, 2008).

Os oncogenes e seus produtos podem aumentar a expressão dos genes das ciclinas e das quinases ciclina-dependentes (CDK), responsáveis pela progressão ordenada das células nas diversas fases do ciclo celular (PINES, 1995; PERATONI, 1998; GATENBY; VINCENT, 2003).

Entre os genes supressores tumorais estão aqueles que orientam a transcrição nuclear e o ciclo celular (Rb, p53, BRCA-1, BRCA-2), os genes que regulam a transdução de sinais (NF-1, APC) e os receptores da superfície celular (receptor do TGF- β e caderinas) (DENG; BRODIE, 2001; GRANT et al. 2007). Além desses, existem outros genes, que impedem (Bcl 2, Bcl-XL), ou que induzem (Bax, Bad), à morte celular programada, que são importantes na carcinogênese (LOURO, 2000; STRÍTESKÁ, 2005).

P53 - O gene *p53*, considerado como o "guardião do genoma", dentre todos aqueles reconhecidamente envolvidos nos processos de carcinogênese, é o de maior importância, estando envolvido na produção de uma proteína que controla a replicação do DNA, a proliferação celular e a apoptose. Em células com DNA alterado, a proteína p53 acumula-se no núcleo e liga-se ao DNA evitando sua replicação (COTRAN; KUMAR;

ROBBINS, 2000). Porém, em certos danos exigem a eliminação das células acometidas (PINES, 1995; STRÍTESKÁ, 2005; DONEHOWER, L. A.; LOZANO, 2009).

Outros genes supressores tumorais, como os genes BRCA-1 e BRCA-2, estão envolvidos no controle da transcrição (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000), sendo que mutações nesses genes podem predispor o desenvolvimento de câncer, assim como as mutações geradas no gene p53 (DENG; BRODIE, 2001; INGVARSSON, 2001; NORUZINIA, COUPIER; PUJOL, 2005).

Os genes NF-1 e APC regulam a transdução de sinal (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 2000). A proteína APC degrada proteínas que podem penetrar no núcleo e ativar a transcrição dos genes promotores do crescimento. Assim, mutações no gene APC estimulam a proliferação celular (COOPER, 1995; MELCHOR; BENÍTEZ, 2008). A neurofibromina, produto do gene NF-1, regula a atividade das proteínas ras e ativa a GTPase, enzima que facilita a conversão da proteína ras ativa em ras inativa. Uma mutação em tal gene também estimula a proliferação celular (PERATONI, 1998).

Alguns receptores de superfície celular (receptor do TGF- β e caderinas) podem controlar o crescimento e o comportamento da célula (LOURO, 2000).

Tem-se investigado a relação entre o consumo de vitaminas e de carotenóides e a predisposição ao câncer, em função de achados promissores de estudos epidemiológicos observacionais (BYERS; PERRY, 1992; VAN POPPEL; VAN DEN BERG, 1997). Os estudos nesta área são dificultados pelo fato do câncer ser uma doença com vários estádios de iniciação (PITOT; DRAGAN, 1996; MA et al. 2009). Além disso, o processo de carcinogênese envolve múltiplos fatores determinantes, sendo complicada a tarefa de se isolar um único nutriente como fator causal (DOLL, 1996; BAKER; KRAMER, 2007).

Dessa maneira, as vitaminas mais estudadas como substâncias quimiopreventivas são as vitaminas A, C e E. Sabe-se que, por um lado, as vitaminas C, E e os carotenóides funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos (ROCK; JACOB; BOWEN; 1996; STAHL; SIES, 1997, MA et al. 2009) e que o processo carcinogênico é caracterizado por um estado oxidativo crônico (CERUTTI, 1994; VINEIS; MATULLO; MANUGUERRA, 2003).

A doença está relacionada com dano irreversível no material genético da célula, muitas vezes devido ao ataque de radicais livres. Dessa maneira, os antioxidantes poderiam reduzir o risco de câncer inibindo danos oxidativos no DNA (CERUTTI, 1994; MA et al. 2009), sendo, portanto, considerados como agentes potencialmente quimiopreventivos (BONNE; KELLOFF; MALONE, 1990; MYUNG et al. 2009).

Há evidências concretas que os hormônios têm participação direta na gênese do câncer, através de mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica (MEUTEN, 2002; SUBA, 2009). Os genes envolvidos nas neoplasias hormônios-dependentes permanecem desconhecidos, mas acredita-se que os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes do reparo do DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente naquela induzida pelos esteróides sexuais no câncer de mama (HENDERSON; FEIGELSON, 2000; HELFERICH; ANDRADE; HOAGLAND, 2008; SUBA, 2009).

1.5 Síndromes de predisposição hereditária ao câncer de mama

As síndromes de predisposição ao câncer são identificadas a partir da observação clínica, pois os genes responsáveis são identificados por meio de pesquisas adicionais, necessárias para determinar e identificar características peculiares destas síndromes, sendo elas que definem estratégias para prevenção e seguimento (CARVALHO, 2007).

A síndrome de câncer de mama familiar associados a mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 confere a mulher um risco de 50 a 85% de desenvolver o câncer de mama ao longo da vida (MEHNERT; KOUCH, 2005). Desde a descoberta destas mutações uma década atrás, serviços de câncer familiar foram criados em muitos países (por exemplo, Austrália, Canadá, França, Alemanha, Holanda, Reino Unido e nos EUA) para responder a crescente procura de aconselhamento genético (MEHNERT; KOUCH, 2007).

Para o diagnóstico clínico da síndrome de câncer de mama familiar o ideal é documentar detalhadamente a história familiar mediante registro do heredograma com os dados obtidos, que deve incluir, pelo menos, três gerações, pelo lado paterno e materno do caso-índice e confirmação de todos os casos de câncer na família, através de laudos anatomopatológicos e a declaração de óbito (ARAÚJO, 2007).

Diante de um heredograma incluindo várias gerações de todos os casos de câncer da família, bem como as respectivas idades ao diagnóstico, parte-se para uma análise criteriosa do mesmo com intuito de verificar se preenche os critérios clínicos de inclusão preconizados por alguma das Síndromes de Predisposição Hereditárias ao Câncer (PALMERO, 2007).

Os principais critérios para diagnósticos presuntivos da Síndrome de Câncer Hereditário Mama e Ovário, segundo a National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2009) e a American Society of Clinical Oncology (ASCO, 1996), são os seguintes:

Paciente com câncer de mama em tratamento adjuvante com anastrozol apresentou-se com queixa de plenitude gástrica e emagrecimento, massa endurecida em epigástrico, dolorosa. Lesão infiltrante foi observada à endoscopia comprometendo o fundo e metade proximal do corpo gástrico. Foi verificado carcinoma ductal com áreas secretoras de muco e células em anel de sinete metastático para o estômago (ARAÚJO, 2007).

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

- Membro de uma família com diagnóstico de certeza da síndrome mama e ovário (SMOH).
- História pessoal de câncer de mama e mais uma das características abaixo:
 - Diagnóstico com menos de 40 anos com ou sem história familiar;
 - Diagnóstico com menos de 50 anos, com um parente próximo com câncer de mama ou ovário;
 - Diagnóstico em qualquer idade, com pelo menos dois parentes próximos com câncer de ovário em qualquer idade ou câncer de mama especialmente se um dos casos foi diagnosticado antes dos 50 anos ou se o tumor for bilateral;
 - Diagnóstico de câncer de mama masculino em um parente próximo.
- História pessoal de câncer de ovário

- **Statement of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

- 3 ou mais casos de câncer de mama, um ou mais de câncer de ovário em qualquer idade;
- Mais de 3 casos de câncer de mama com diagnóstico antes dos 50 anos;
- 3 casos de câncer de mama com diagnóstico antes dos 50 anos;
- Pares de irmãs (ou mãe e filhas) com 2 dos seguintes antes dos 50 anos:
 - 2 casos de câncer de mama;
 - 2 casos de câncer de ovário;
 - 1 câncer de mama e 1 câncer de ovário.

Critérios de Amsterdam para Síndrome de Câncer Hereditária (Síndrome de Lynch)

• Critérios de Amsterdam I

- Pelos menos três membros de uma mesma família com câncer colo retal;
- Um dos membros parentes de primeiro grau dos 2;
- Pelos menos duas gerações acometidas;
- Pelos um dos membros com câncer colo retal e idade menor que 50 anos;
- Exclusão de polipose adenomatosa familiar.

• Critérios de Amsterdam II

- Os mesmo critérios de Amsterdam I
- Adenocarcinoma de Endométrio
- Adenocarcinoma de intestino delgado
- Carcinoma de células transicionais de vias excretoras renais
- Adenocarcinoma gástrico.

O câncer de mama oferece teste genético de susceptibilidade potencial para a detecção precoce mesmo, uma vez que um resultado positivo aponta para a necessidade de aumentar a vigilância, ou seja, realização regular da mamografia ou ressonância magnética (RM) ou indica a possibilidade de reduzir o risco de câncer através da quimioprevenção e cirurgia (MEIJERS-HEJBOER et al. 2001).

Um teste positivo pode também apresentar benefícios psicológicos na redução de incertezas e dúvidas do indivíduo. No entanto, o teste de susceptibilidades ao câncer de mama também engloba limitações e riscos potenciais, dependendo do resultado do teste.

O resultado pode ser: 1) positivo em um inalterado, em situação de risco individualmente quando uma doença relacionada com mutação foi identificada na família, 2) positivo em um indivíduo que é a primeira mutação identificada em uma família, 3) negativo quando uma doença relacionada com mutação foi identificada na família ou, 4) ou de pouco significado incerto (MEISER, 2005; MEHNERT; KOUCH, 2007).

Um resultado positivo pode levar ao aumento da ansiedade sobre ser uma mutação transportadora e induzir culpa sobre uma possível transmissão da fatores genéticos de risco

para as crianças. Quando o teste genético é de pouca significância ou de resultado incerto, podem gerar contínua ansiedade, depressão ou confusão considerando a falta de evidências de orientação sobre prevenção e vigilância estratégias.

Os resultados negativos podem oferecer garantias e redução das ansiedades pessoais sobre câncer, devido ao risco da hereditariedade; contudo, pode resultar em famílias relações tensas ou de culpa, e potencial inadequado da rotina de vigilância.

Os resultados da investigação até os dias atuais não indicam consequências psicológicas após um resultado positivo, porém, a maioria dos estudos foi realizada em locais dedicados à investigação clínica e cuidados por especialistas em câncer hereditário e têm abordado indivíduos de culturas prevaletentes. Esses estudos não fornecem informações de longo prazo sobre os efeitos desta nova tecnologia na saúde emocional e comportamental (MERCCKAERT; LIBERT; RAZAVI, 2005; MEISER et al. 2006).

Atualmente a susceptibilidade genética ao câncer de mama é mais bem compreendida. Para o câncer de mama, estudos moleculares revelaram que o risco relativo familiar é atribuível ao conjunto de genes de susceptibilidade conhecidos: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, TP53 e PTEN é de cerca de 1,25, e os seus PAF combinado é de cerca de 5% (PHAROAH et al. 2004; THOMPSON, 2004).

O emprego conjunto dos testes genéticos e a avaliação criteriosa dos riscos individuais, baseadas na análise do heredograma familiar, constituirão provavelmente os instrumentos mais importantes na prática clínica para o desenvolvimento de um cuidadoso acompanhamento das mulheres de famílias de alto risco, bem como de seus familiares (PHAROAH et al. 2004; THOMPSON, 2004).

A inexistência de estudos científicos sobre agregação familiar de câncer em São Luís é de relevância regional. O reconhecimento da história do câncer familiar, principalmente acerca dos tumores hereditários a partir de parentes falecidos por câncer de mama, constitui a nossa proposta de estudo.

2 JUSTIFICATIVA

Justifica-se o desenvolvimento desta pesquisa para viabilizar a implantação do aconselhamento genético a partir de parentes falecidos por câncer de mama, considerando que este é um grave problema de saúde pública mundial.

Considerando a inexistência de estudos científicos sobre agregação familiar de câncer em São Luís é de relevância o reconhecimento da história do câncer familiar, principalmente acerca dos tumores hereditários a partir de parentes falecidos por câncer de mama.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o câncer familiar, a partir de parentes de mulheres que foram a óbito por câncer de mama, visando à construção do heredograma para identificar familiares com predisposição hereditária, aspecto de relevância no diagnóstico precoce de tumores malignos.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar dados sócio-demográficos de mulheres que foram a óbito por câncer de mama;
- Construir o heredograma a partir de histórico familiar de câncer para identificar parentes com predisposição hereditária ao câncer;
- Identificar os familiares de duas gerações e correlacionar com o diagnóstico histopatológico, estadiamento e sobrevida de mulheres que foram a óbito por câncer de mama.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, tendo como base os dados obtidos junto aos prontuários de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. Obteve-se as características de distribuição quanto às variáveis selecionadas que incluíram dados sócio-demográficos, tipo histopatológicos, lateralidade em se tratando de câncer de mama, estadiamento, sobrevida global e sítio-metastático.

Uma amostra de conveniência a partir de 158 óbitos por câncer de mama em mulheres com idade igual ou inferior a 60 anos, das quais foram recrutados 54 prontuários referentes aos seus domicílios em São Luís, as quais se submeteram ao tratamento especializado no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), no período de 2000 a 2007.

4.1 Heredograma

Localizou-se os familiares a partir dos endereços encontrados nos prontuários, o que permitiu a construção do heredograma, cujos dados prospectivo, foram obtidos por meio de entrevista, que demonstrou a história do câncer na família, registrada na ficha protocolo (APÊNDICE A).

Foi identificado o grau de parentesco entre os membros de cada família analisada ao longo de duas gerações através da aplicação do questionário (APÊNDICE B).

O critério de definição de geração corresponde, aquela na qual estão incluídos um ou mais casos de câncer em familiares.

O grau de parentesco de familiares foi demonstrado através do heredograma, enfatizando as relações de parentesco de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) e segundo grau (tios, avós e sobrinhos).

A lateralidade dos tumores de mama foi estratificada nas categorias, ausência de lateralidade, lateralidade à esquerda, direita e bilateralidade.

Foram incluídas neste estudo todas as localizações neoplásicas citadas nas fichas clínicas das famílias que foram analisadas, cujo estudo permitiu a elaboração de um artigo científico (APÊNDICE C), baseando-se nas normas para publicação da revista indexada (APÊNDICE D).

4.2 Aspecto ético

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) sob o parecer de número 362/07 (ANEXO A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi apresentado aos familiares das mulheres que foram a óbito por câncer de mama em obediência a Resolução nº 196 /96 e suas complementares, Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE E).

4.3 Análise estatística

Para análise estatística foi feito um estudo descritivo dos dados sócio-demográficos, anamnese, exames clínicos, laboratoriais, informações sobre ocorrência de casos de câncer na família e realizados nas mulheres assistidas no IMOAB de São Luís, Maranhão, que evoluíram para óbito.

Depois, foi avaliada a correlação entre a idade no diagnóstico e idade no óbito. Foi ajustada uma regressão linear simples aos dados. Foram então calculados a média e o desvio padrão do tempo de sobrevida e identificados os casos discrepantes, isto é, as mulheres com sobrevida muito maior que o do grupo estudado.

Estudou-se, então, a correlação entre idade no diagnóstico e sobrevida, para verificar se o tempo de sobrevida depende da idade em que é diagnosticado o câncer de mama.

Segundo dados do IBGE 2007, a população feminina do Maranhão foi estimada em 3.052.375 habitantes destes 1.937.127 na zona urbana e 1.115.248 na zona rural.

A população feminina de São Luís é de 503.833 mulheres, sendo que 485.116 na zona urbana e 18.717 na zona rural. De acordo com a pesquisa do IBGE a faixa etária de 30 a 50 anos foi estimada em 165.656 mulheres.

5 RESULTADOS

5.1 Análise do prontuário de mulheres que foram a óbito por câncer de mama

Os dados apresentados neste trabalho são de 54 mulheres que foram a óbito por câncer de mama no período de 2000 a 2007, no IMOAB. A idade dessas mulheres, ao diagnóstico, variou de um mínimo de 22 anos a um máximo de 60 anos. A idade média era de 39 anos e seis meses, com desvio padrão de 7,52 e idade média ao óbito de 41,98 anos, com desvio padrão de 7,91.

Os dados demográficos apresentados na Tabela 1 mostram que a grande maioria das mulheres era de cor parda (n= 36/54; 66,6%), com estado civil casada (ou em união estável) (n= 29/54; 53,7 %). A maioria das mulheres (30) estudadas possuía razoável escolaridade (médio ou superior) (n= 23/54; 42,6%). Observou-se que a maioria dos diagnósticos de câncer de mama foi realizada em mulheres jovens, entre 30 a 39 anos (55,8%), de tal modo, que estas se encontravam com idade inferior a 40 anos.

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.

Variáveis sócio-demográficas	f	%
Idade		
20 – 29 anos	4	7,4
30 – 39 anos	30	55,8
40 – 49 anos	14	25,9
50 – 59 anos	5	9,3
60 anos ou mais	1	1,9
Raça		
Preta	15	27,7
Branca	2	3,7
Parda	36	66,6
Sem declaração	1	1,9
Estado civil		
Solteira	21	38,8
Casada ou união estável	29	53,7
Viúva	0	0
Separada	3	5,5
Não declarado	1	1,9
Escolaridade		
Analfabeta	1	1,9
Fundamental incompleto	18	33,3
Fundamental completo	5	9,2
Médio incompleto	0	0
Médio completo	23	42,6
Superior incompleto	1	1,9
Superior completo	6	11,1

Foi relatado história de câncer em 18 (%) famílias das 54 mulheres estudadas. A mama direita foi a mais acometida, totalizando 24 (44,4%) dos casos; seguindo-se a mama esquerda em 21 mulheres (38,9%) e 7 (13%) evoluiu com tumor bilateral. Não foi observado nenhum caso de bilateralidade associado à ocorrência de casos de câncer na família (Tabela 2).

Observa-se ainda na Tabela 2, que o tipo histológico mais comum foi carcinoma ductal infiltrante, respondendo por 87,1% dos casos, seguido da associação carcinoma ductal e lobular infiltrante, correspondendo a 9,3%.

Evidencia-se também, na Tabela 2, que todas as mulheres do estudo foram estadiadas mediante aplicação do TMN e a maioria (27,7%) encontrava-se no estágio IIb (27,7%).

Tabela 2 – Características clínicas de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.

Características clínicas	f	%
Câncer na família		
Não	29	53,7
Sim	18	33,3
Sem declaração	7	13,0
Lateralidade		
Direito	24	44,4
Esquerdo	21	38,9
Bilateral	7	13,0
Sem declaração	2	3,7
Diagnóstico histopatológico		
Carcinoma Ductal infiltrante	47	87,1
Carcinoma infiltrante de ductos e lobular	5	9,3
Carcinoma ductal infiltrante associado a Doença mamária de Paget	1	1,9
Comedocarcinoma SOE	1	1,9
Estadiamento		
II	1	1,9
IIa	9	16,6
IIb	3	5,5
III	2	3,7
IIIa	8	14,8
IIIb	15	27,7
IIIc	2	3,7
IV	14	3,7

A faixa etária mais frequente e o acometimento de câncer na família foi entre 30 a 39 anos (50%), sendo que 13 (24,1%) mulheres (casos índices) tiveram cada uma, um caso de câncer registrado na família, embora três mulheres (5,6%) tiveram dois casos relatado na história da família (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das mulheres, segundo a faixa etária e o acometimento de câncer na família. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.

Faixa Etária (anos)	Histórico de câncer na família						Total	
	Não		Sim		Ignorado			
	f	%	f	%	f	%	f	%
20 – 29	1	3,5	2	11,0	1	14,3	4	7,4
30 – 39	17	58,6	9	50,0	4	57,1	30	55,8
40 – 49	9	31,0	3	16,7	2	28,6	14	25,9
50 – 59	2	6,9	3	16,7	0	0,0	5	9,3
≥ 60	0	0,0	1	5,6	0	0,0	1	1,9
Total	29	100,0	18	100,0	7	100,0	54	100,0

Observa-se na Tabela 4 que 18 (66,7%) mulheres sobreviveram menos de 40 anos de idade e encontravam-se no estágio III e que apenas oito (61,5%) daquelas que compreenderam o estágio II, o mais inicial nestas mulheres, também compreenderam mulheres jovens.

Tabela 4 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o estágio e a faixa etária. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

Estadio	Faixa etária (anos)					Total
	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60	
II	1	7	4	1	0	13
III	2	16	6	3	0	27
IV	1	7	4	1	1	14
Total	4	30	14	5	1	54

Neste estudo a sobrevida global variou de 1 a 240 meses, com média de 30,2 meses e mediana de 16 meses, sendo que a sobrevida em 5 anos foi de 85,1% (Tabela 5). Observa-se ainda que 11 mulheres com estágio II sobreviveram de dois a 48 meses (cinco anos) e apenas uma teve até 240 meses (Tabela 5).

O tempo de sobrevida após o diagnóstico variou entre um mês e 240 meses, ou seja, entre um mês e 20 anos, com tempo médio de sobrevida de cerca de 30 meses, ou dois anos e meio. Existe, evidentemente, correlação alta e positiva entre idade ao diagnóstico e idade ao óbito ($r = 0,91$) e correlação pequena, porém negativa, entre idade ao diagnóstico e tempo de sobrevivência ($r = -0,07$).

Tabela 5 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o estágio e sobrevida global. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

Estadio	Sobrevida (meses)										
	1- 12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-156	157-240	Total
II	2	5	1	3	0	0	0	0	1	1	13
III	6	12	1	3	0	2	2	1	0	0	27
IV	12	0	0	1	0	1	0	0	0	0	14
Total	20	17	2	7	0	3	2	1	1	1	54

A correlação linear simples entre idade ao diagnóstico e idade ao óbito é alta e positiva. A Figura 1 mostra, no entanto, que mulheres com idade ao diagnóstico de até 35 anos sobreviveram em média menos do que a expectativa (dada pela reta) e mulheres com idade ao diagnóstico de 35 a 55 anos sobreviveram mais. Isto acontece porque a sobrevida é em média de 2 anos e meio (2,426), com pouca variabilidade. O desvio padrão é de 3 anos e 3 meses (3,396).

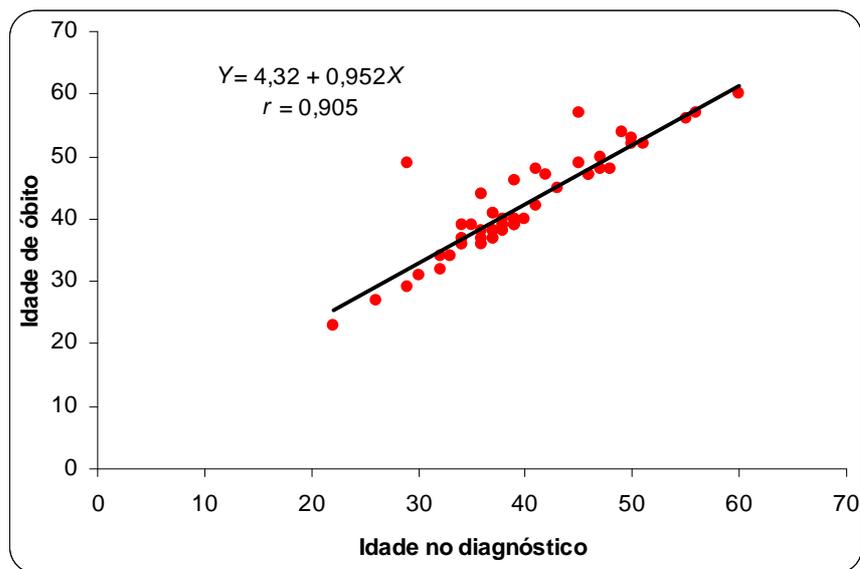


Figura 1 - Reta de regressão para idade de óbito em função da idade ao diagnóstico. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

A Tabela 6 mostra as idades ao diagnóstico e ao óbito, em ordem crescente de sobrevida. Só oito pacientes sobreviveram mais de um ano, considerando o estadiamento tardio (III e IV), sendo que quatro destas mulheres compreendiam a faixa etária abaixo de 40 anos e quatro menos de 50 anos.

Tabela 6 – Distribuição das mulheres menores de 50 anos, que foram a óbito por câncer de mama demonstrando ordem de sobrevida crescente. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

Nome	Id Diag	Id óbito	sobrevida
S. M. L. S.	49	54	63
F. M. M. A.	34	39	64
L. S. O.	42	47	64
M. F. S. F.	41	48	82
G. M. O. C.	39	46	83
A. L. F.	36	44	96
M. G. A.	45	57	156
M. F. S.	29	49	240

A correlação entre idade ao diagnóstico e sobrevida é muito pequena, embora negativa, não é significativa. Mulheres com idade maior do que 55 anos ao diagnóstico sobreviveram, em média, menos do que a expectativa, como mostram as Figuras 2 e 3.

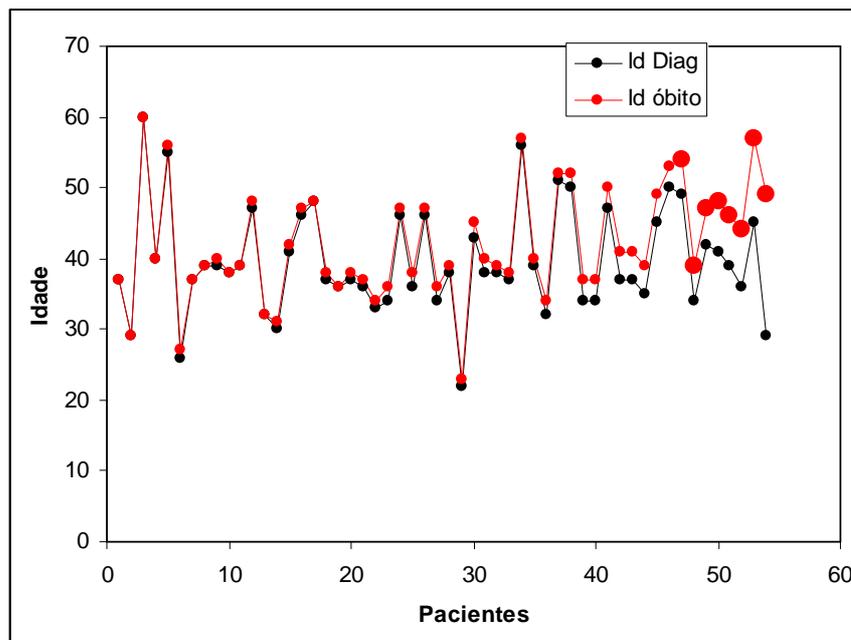


Figura 2 – Correlação entre a idade ao diagnóstico e sobrevida no câncer de mama. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

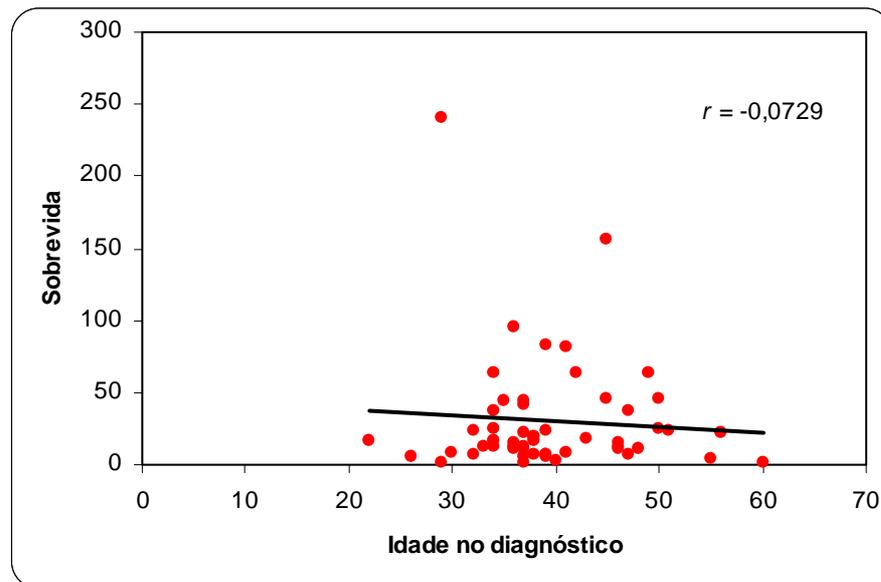


Figura 3 – Correlação entre a idade ao diagnóstico e sobrevivência no câncer de mama, predominantemente abaixo da expectativa (55 anos de idade). IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

A doença a distância foi caracterizada como sendo sítios metastáticos, ocorrendo com maior frequência em ossos, pulmões e fígado (Tabela 7).

São apresentados, também na Tabela 7, os órgãos em que ocorreram a metástase. É importante notar que não havia declaração para duas mulheres e a questão não se aplicava para uma. Em quatro mulheres, não ocorreu metástase. Nas 47 restantes, a metástase foi detectada principalmente em ossos e pulmões, podendo ser nos dois ou, concomitantemente, em outros órgãos.

Tabela 7 – Distribuição das mulheres que foram a óbito por câncer de mama e sua relação com o sítio metastático. IMOAB. 2000 a 2007. São Luís – MA.

Sítio metastático	f	%
Osso	23	42,6
Pulmão	19	35,2
Fígado	15	27,8
Cérebro	11	20,4
Pleura	4	7,4
Outros	4	7,4
Total	27	100,0

5.2 Análise da história do câncer na família

O número de casos de câncer na família, em parentes de primeiro e segundo grau, relatados por familiares de mulheres que vieram a óbito por câncer de mama, está apresentado na Tabela 8. A maioria lembrou apenas um caso, mas o total de casos lembrados é 31.

Tabela 8 – Distribuição de mulheres que foram a óbito por câncer de mama, quanto ao número de casos de câncer na família. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.

Nº casos	Nº de mulheres	Total de casos lembrados
1	13	13
2	3	6
3	0	0
4	1	4
5	0	0
6	1	6
7	0	1
8	0	1
Total	18	31

A localização do câncer, em familiares das mulheres que foram a óbito por câncer de mama no período de 2000 a 2007 no IMOAB, São Luís, Maranhão é dada na Tabela 9. Foi citada a localização de 25 dos 31 casos de câncer lembrados.

Tabela 9 – Localização do câncer em familiares de mulheres que foram a óbito por câncer de mama no período de 2000 a 2007. IMOAB, São Luís, Maranhão.

LOCALIZAÇÃO	Nº
Pulmão	5
Ovário	5
Próstata	3
Estômago	3
Mama	2
Colorretal	2
Pâncreas	4
Colo do útero	2
Melanoma	3
Laringe	1
Esôfago	1
Total	31

Conforme a Tabela 10 os tipos de tumores identificados neste trabalho relacionadas ao câncer familiar e reconhecidos nas famílias foram - ovário 5 (16,2%), pâncreas 4 (12,9%), próstata 3 (9,7%), estômago 3 (9,7%), mama 2 (6,4%), colorretal 2 (6,4%), colo do útero 2 (6,4%), laringe 1 (3,2%) e esôfago 1 (3,2%).

Tabela 10 – Distribuição de casos de câncer de mama nas famílias das mulheres assistidas que foram a óbito. 2000-2007. IMOAB. São Luís – MA.

Localização	f	%
Pulmão	5	16,2
Ovário	5	16,2
Pâncreas	4	12,9
Melanoma	3	9,7
Próstata	3	9,7
Estômago	3	9,7
Mama	2	6,4
Cólon/reto	2	6,4
Colo do útero	2	6,4
Laringe	1	3,2
Esôfago	1	3,2
Total	31	100,0

Das 18 famílias com histórico de câncer familiar foram identificados 31 tumores malignos (Tabela 11).

Observou-se ainda na Tabela 10, que 11 famílias (25,6%) referiram casos em parentes de primeiro grau do caso índice e quatro (9,3%) em familiares de segundo grau. Das famílias com história de câncer, dez (71,4%) referiram acometimento, somente em parentes de primeiro grau, três (21,4%) exclusivamente em parentes de 2º grau e uma família tinha casos distribuídos entre familiares de primeiro e segundo graus.

Tabela 11 – Distribuição de casos de câncer em familiares de mulheres com diagnóstico de câncer de mama no IMOAB. São Luís, 2000 a 2007.

Caso índice	Família														
	1º e 2º graus														
	Pulmão		Próstata		Melanoma	Ovário		Mama		Colorretal	Estômago	Pâncreas	Laringe	Esôfago	Colo do útero
Idade	Est	1º	2º	1º	2º	1º	1º	2º	1º	2º	1º	1º	2º	2º	
1º	37	IV	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2º	29	IV	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3º	60	IV	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4º	55	IV	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5º	38	IV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6º	47	IV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7º	48	Ila	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8º	46	IIIb	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
9º	22	IIIb	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
10º	51	IIIc	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
11º	50	Ila	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12º	37	Ila	0	0	0	0	2*	0	0	1*	0	0	0	0	0
13º	37	Ila	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
14º	39	IIIb	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
15º	30	IV	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0
16º	33	III	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
17º	37	IV	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18º	38	II	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	1
			5	3	2	1	3	3	1	1	2	2	3	1	1
															2

*Em um mesmo familiar do caso índice foi diagnosticado câncer em mama e pele.

Observou-se associação de câncer de mama e ovário (síndrome mama-ovário) em duas mulheres (24,13%; 2/18) e associação de câncer de mama e colorretal (síndrome mama-colorretal) em uma mulher (13,80%; 1/18), além de outros casos (62,07%; 15/18). (Figura 4).

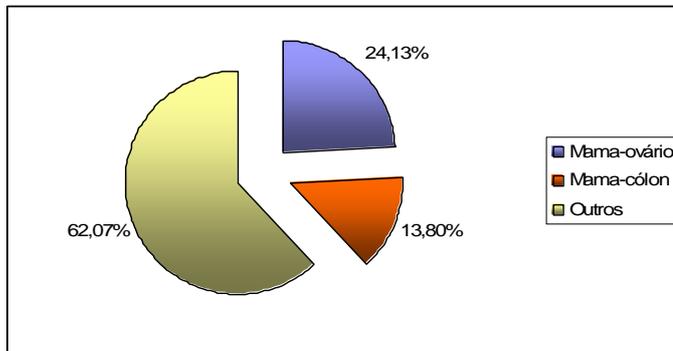


Figura 4 – Distribuição das síndromes hereditárias em mulheres que foram a óbito por câncer de mama. IMOAB. 2000-2007. São Luís – MA.

A Tabela 12 mostra os números de casos diagnosticados por família e a distribuição dos tumores malignos relatados em familiares com grau de parentesco de primeiro e segundo graus.

Tabela 12 – Distribuição de associações de câncer de mama e de ovário (síndrome mama-ovário) e câncer de mama e colo retal (síndrome colorretal). IMOAB. 2000-2007. São Luís - MA.

Critérios do câncer de mama familiar	Número de casos diagnosticados / família	Dois ou mais tumores diagnosticados	Números de casos afetados em familiares de 1º grau	Números de casos afetados em familiares de 2º grau
Associação de mama-ovário	2	12	4	8
Associação de mama-colorretal	1	7	2	5

Evidencia-se a identificação e estratégias para familiares com risco aumentado para câncer de mama e outras neoplasias malignas. A associação de mama-ovário foi evidenciado em duas mulheres neste estudo, cujas histórias de câncer nas famílias estão informadas por meio dos seguintes heredogramas ilustrados nas Figuras 5 e 6.

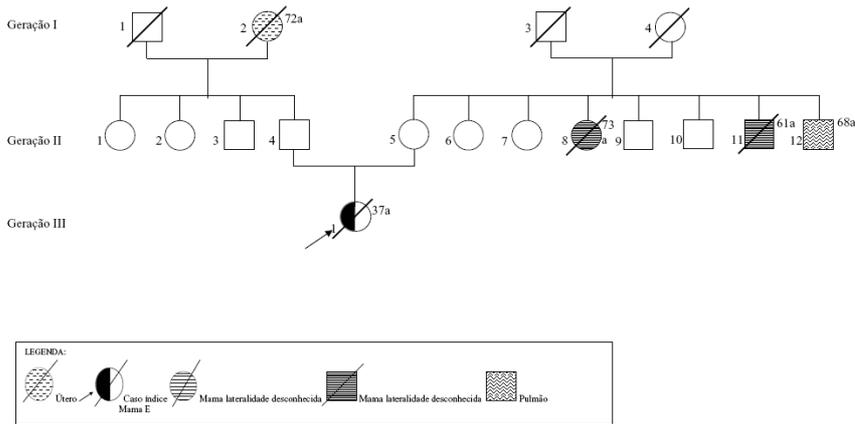


Figura 5 – Arvore familiar (Heredograma da paciente IBC) envolvendo uma mulher diagnosticada com câncer de mama aos 37 anos de idade, mãe acometida com câncer de ovário aos 72 anos, uma tia e um tio com câncer de mama aos 73 anos e 61 anos respectivamente, além de outro tio com câncer de pulmão aos 68 anos.

A associação de mama-colorretal está representada na Figura 6.

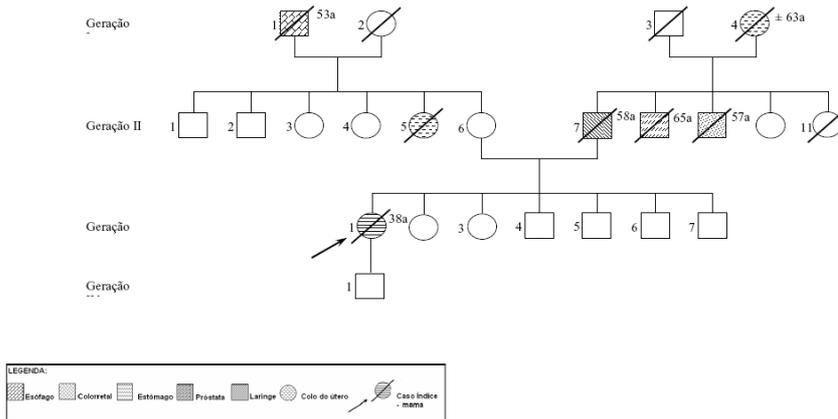


Figura 6 – Arvore familiar (Heredograma da paciente REM) envolvendo uma mulher diagnosticada aos 38 anos de idade com câncer de mama, pai aos 53 anos com câncer de esôfago, duas tias: uma com câncer de colo do útero aos 50 anos e outra com câncer de estômago aos 58 anos; tios: um com câncer de próstata aos 58 anos, câncer de colorretal aos 65 anos, câncer de próstata aos 57 anos e câncer de laringe aos 57 anos.

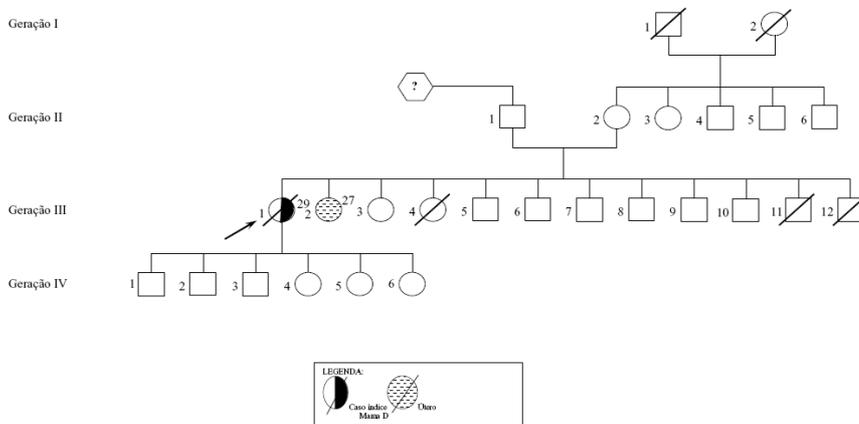


Figura 7 – Arvore familiar (Heredograma da paciente ALNP) envolvendo uma mulher diagnosticada com câncer de mama aos 29 anos de idade e irmã com câncer de ovário aos 27 anos.

Das 18 famílias que relataram história para câncer, onze estão representadas pelos heredogramas descritos a seguir. (Figura 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14).

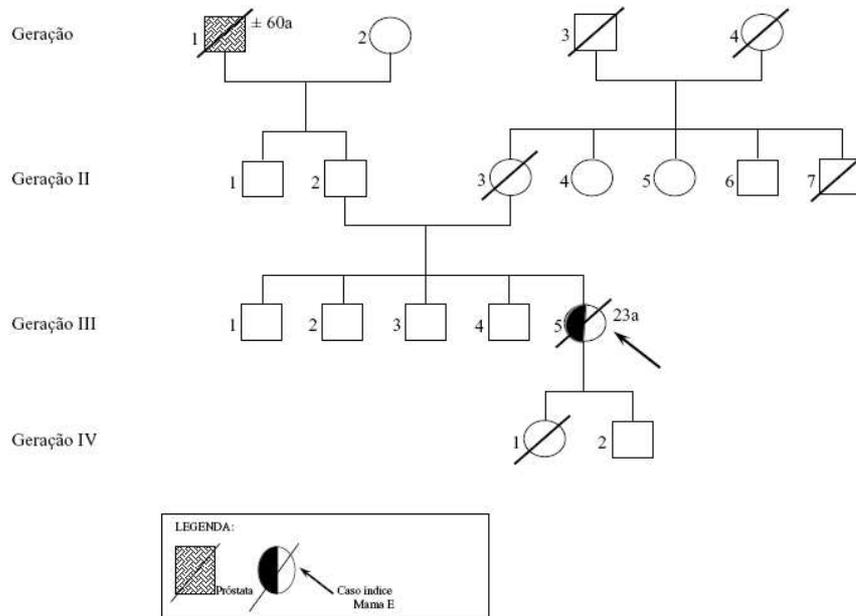


Figura 8 – Árvore da família (Heredograma da paciente GRR) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 23 anos de idade, pai com câncer de próstata aos 60 anos.

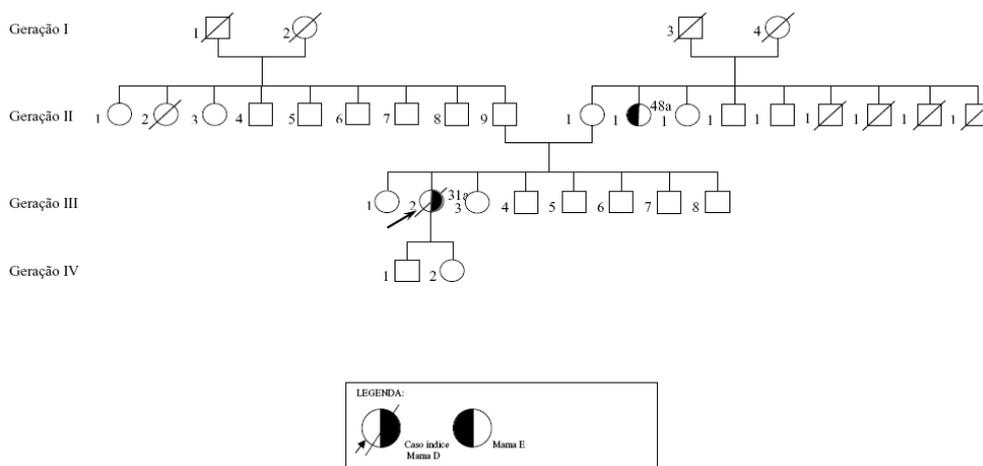


Figura 9 – Árvore da família (Heredograma da paciente DPS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 31 anos de idade, irmã com câncer de mama aos 48 anos.

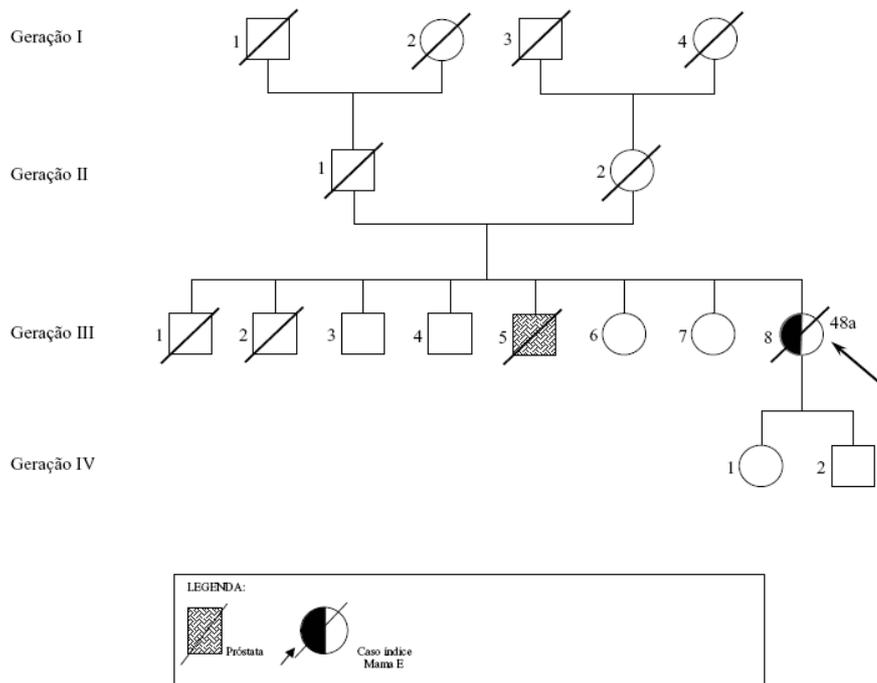


Figura 10 – Árvore da família (Heredograma da paciente LMS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 48 anos de idade, tio com câncer de próstata aos 50 anos.

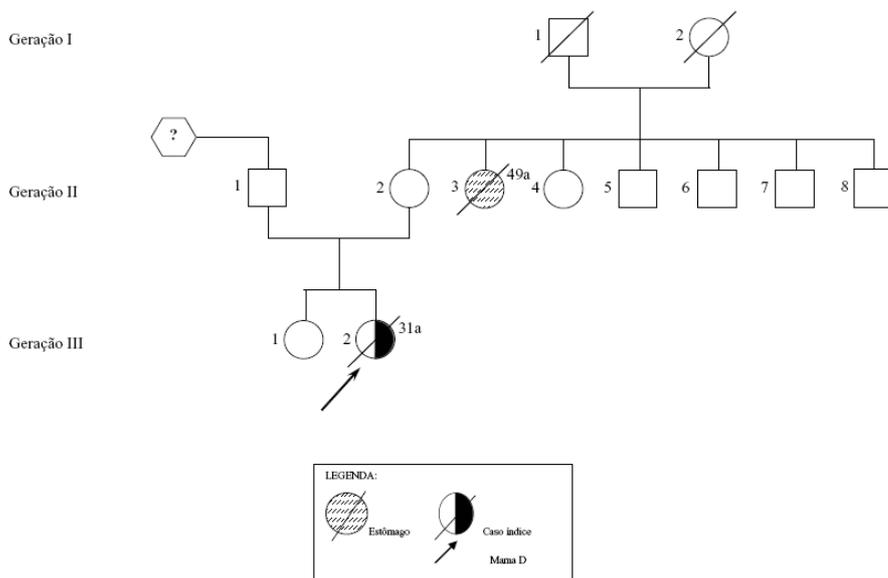


Figura 11 – Árvore da família (Heredograma da paciente HBT) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 31 anos de idade, tia com câncer de estômago aos 49 anos.

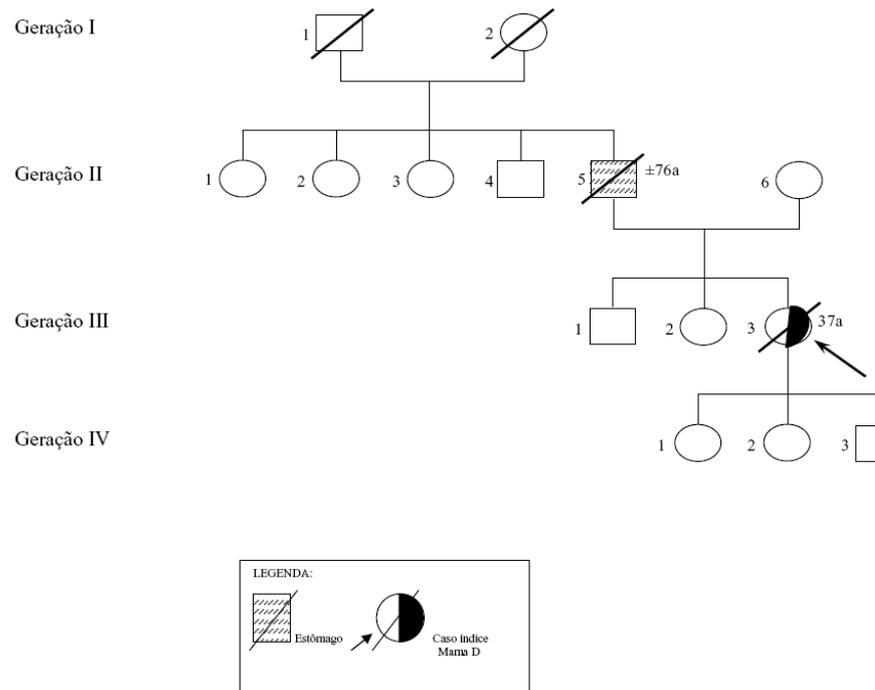


Figura 12 – Árvore da família (Heredograma da paciente MCC) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 37 anos de idade, tio com câncer de estômago aos 76 anos.

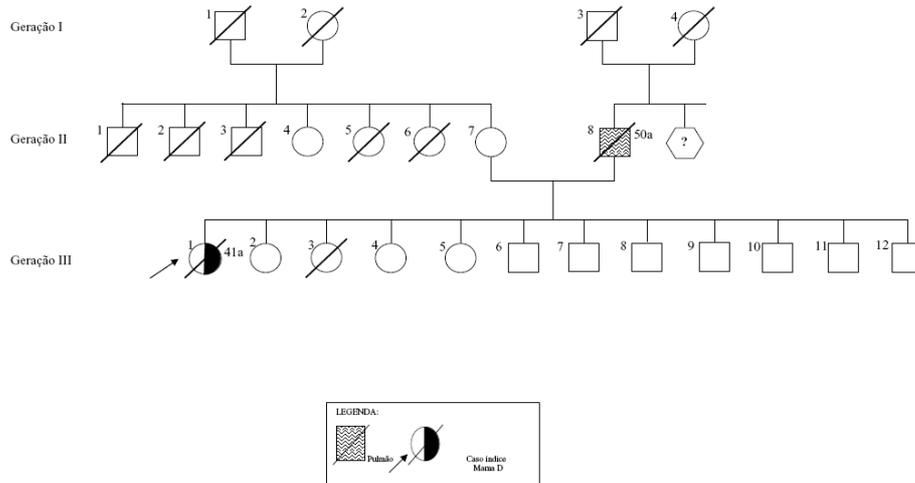


Figura 13 – Árvore da família (Heredograma da paciente GEC) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 41 anos de idade, tio com câncer de pulmão aos 48 anos.

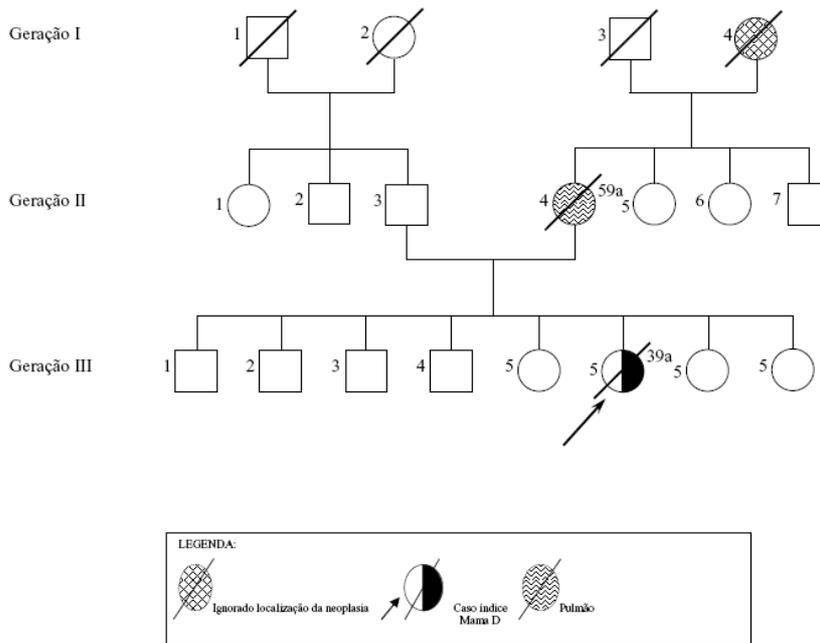


Figura 14 – Árvore da família (Heredograma da paciente HMS) envolvendo uma mulher diagnóstica com câncer de mama aos 39 anos de idade, tia com câncer de pulmão aos 59 anos e uma tia com outra neoplasia de sítio desconhecido.

6 DISCUSSÃO

Embora o câncer de mama com agregação familiar responda apenas por 5 a 10% de todos os casos desta neoplasia, os riscos individuais decorrentes da presença de antecedentes familiares desta doença são tão marcadamente estabelecidos que a investigação de sua distribuição ganha importância e interesse na literatura internacional, graças às perspectivas de ampliação sobre a compreensão atual dos mecanismos de carcinogênese mamária (PARKIN et al. 2005).

É importante o histórico familiar em indivíduos com predisposição hereditária ao câncer, estabelecendo a eles a oportunidade de educação. É relevante colher informações desta doença, cuja história pode mudar o rumo da avaliação e acompanhamento de pacientes como é possível observar no desenvolvimento do presente estudo, que tem como objetivo o acompanhamento de familiares de mulheres que foram a óbito por câncer de mama. O heredograma constituiu uma ferramenta para identificar os possíveis registros de câncer familiar envolvidos na primeira e segunda geração em concordância com o estudo que Palmero (2007), realizou no Rio Grande do Sul nas famílias de alto risco com heredogramas sugestivos de síndromes hereditárias ao câncer de mama.

Os familiares das mulheres acometidas por câncer de mama devem ser acompanhados para delinear estratégias de prevenção e diagnóstico precoce (SANTOS et al. 2007).

As síndromes de predisposição hereditária ao câncer apresentam espectro tumoral bem definido e em muitos casos, os genes associados foram identificados. A maioria dos critérios clínicos do diagnóstico das síndromes genética já está bem estabelecida (PARKIN et al. 2005).

Tavtigian et al. (1996), estudaram a incidência de câncer de mama e verificaram ser baixa em mulheres com idade inferior a 45 anos, concordando com as mulheres diagnosticadas com câncer de mama deste estudo. Após a menopausa, a produção de estrogênio e progesterona diminui a partir da cessação dos ovários, bem como o aumento das taxas de incidência do câncer de mama com a idade diminui, em comparação com as mulheres pré-menopausadas. Isto sugere uma associação de hormônios na etiologia do câncer de mama.

Mais recentemente Hennis et al. (2009), estudando a incidência e mortalidade na população de mulheres Caribenhas em comparação com as afro-americanas observaram que na gênese do câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos existe um componente genético, cujo estudo é importante no entendimento desta predisposição.

Este mesmo estudo refere, que mecanismos biológicos sustentam essas observações, sendo que as mulheres brancas são negativas para receptor de estrogênio e progesterona e negativas para receptor de HER2 (doença de triplo negativo), relacionados à menor sobrevida, independente do estágio da doença, estas observações corroboram para uma possível doença genética.

Os dados sócio-demográficos como a etnia, escolaridade, o estado civil demonstrados neste estudo revelam incidência em 36 mulheres pardas (66,6%), ensino médio completo, 23 (42,6%), casada, 29 (53,7), respectivamente, estando em desacordo com o estudo de Schneider e D'orsi (2009), realizado em Santa Catarina, em mil mulheres, o qual relatou que escolaridade e etnia, caracterizadas, principalmente, por mulheres brancas, possuem relação com a sobrevida ao câncer de mama.

A sobrevida estratificada por escolaridade, segundo Schneider e D'orsi (2009), demonstrou que mulheres com nível superior apresentaram melhor sobrevida (92,2%) nos cinco anos analisados pelo estudo, quando comparadas às mulheres com 2º grau (84%), 1º grau (73,6%) e analfabetas (56%). A variável etnia também foi significativa, sendo que a branca apresentou melhor sobrevida (76,9 %) do que a negra e parda (62,2%), achados concordantes com os encontrados nesta pesquisa.

Nesta pesquisa a variável faixa etária caracterizou o predomínio de mulheres abaixo de 40 anos (61,5%), cujos dados discordam da pesquisa realizada em Santa Maria, Rio Grande do Sul, numa amostragem de 252 mulheres, cuja idade média das pacientes foi de 54 anos, 93,6% de raça branca (MORAES et al. 2006).

A incidência de câncer de mama em mulheres jovens varia na literatura. No estudo de Silva (2006), 22,3% eram pacientes com menos de 40 anos. Oliveira et al. (1999) encontrou em seu estudo 5,5% das pacientes com idade igual ou inferior a 35 anos e destas 36,4% relataram outros casos de câncer na família. Observou-se que 25,9% e 64,8% das pacientes tiveram diagnóstico até 35 e 40 anos, respectivamente. Nesta pesquisa a casuística de câncer nas pacientes com menos de 35 anos foi menor que a do estudo de Oliveira, compondo 28,6% nessa faixa etária.

Neste estudo o tipo histológico mais comum foi carcinoma ductal infiltrante, respondendo por 83,3% dos casos, seguido da associação carcinoma ductal infiltrante/carcinoma lobular infiltrante, compreendendo 7,4%, cujos dados estão concordantes com os encontrados no estudo realizado por Moraes et al. (2006) que encontrou carcinoma ductal infiltrante em 73,4%.

Nesta pesquisa os sítios metastáticos mais frequentes foram: ossos 23 (42,6%), pulmão 19 (35,2 %), fígado 15 (27,8%) e cérebro 11 (20,4%), demonstrando concordância com a pesquisa desenvolvida por Silva (2006) em São Luís, Maranhão, que encontrou resultados semelhantes.

Estes dados podem ser melhor comparados também, com os dados de Silva (2006), que observou sobrevida média de 39,3 meses em mulheres que evoluíram ao óbito por câncer de mama. O presente estudo teve sobrevida inferior ao estudo de Silva (2006), possivelmente pelo tamanho da amostra ter sido maior e o fato do seu estudo ter sido em mulheres de todas as faixas etárias. É possível que a justificativa para o diagnóstico tardio em mulheres jovens seja devido a não recomendação do rastreamento mamográfico nessa faixa etária. Daí a importância do registro de história familiar de câncer na construção da anamnese e heredograma.

Estudo realizado no Serviço Público em São Carlos-SP relaciona diagnóstico de câncer de mama em estadiamento tardio em grupo etário acima de 56 anos retratando também, que as campanhas públicas de incentivo ao auto-exame e mamografia anual não estão tendo a penetração desejada, levando a detecção da doença em estádios mais avançados (MACCHETTI, 2007).

Foi relatada história de câncer em 18 (33,3%) das 54 famílias do presente estudo. A análise dos familiares demonstrou que 18 mulheres falecidas por câncer de mama, casos índices, tiveram parentes de primeiro grau e de segundo grau acometidos por neoplasias malignas em concordância com o estudo de Palmero (2007) no Rio Grande do Sul.

Diante de uma mulher com história familiar de câncer de mama hereditário a primeira providência é fazer a história familiar, dando suporte ao heredograma com pelos menos três gerações, cuja análise poderá ser elucidativa de um padrão hereditário típico de um gene supressor de tumor de herança autossômica dominante. Diante de um heredograma incluindo várias gerações e todos os casos de câncer de família, bem como as respectivas idades ao diagnóstico, parte-se para uma análise criteriosa do mesmo com o intuito de verificar se preenche os critérios clínicos de inclusão, preconizados por algumas das síndromes de predisposição ao câncer (MORAES et al. 2006).

Moraes et al. (2006), estudando a história familiar da doença demonstrou sem dúvida alguma que o fator epidemiológico de risco bem estabelecido. Entre os 5 e 10% de todos os casos de câncer de mama está relacionado à herança de mutações genéticas, tendo como características a instalação da doença em mulheres jovens. A análise do histórico familiar revela frequentemente, a existência de vários outros casos da doença com características peculiares.

Entre essas características podemos citar a existência de parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e, casos de câncer de mama em homens. A ocorrência de pelo menos uma dessas características, no mesmo agrupamento familiar, sugere a existência de um componente genético hereditário que predispõe a doença (VIEIRA, 1999).

Historicamente, segundo Miki et al. (1994) o primeiro gene de predisposição ao câncer de mama BRCA 1, foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, a partir da análise da ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama, sendo caracterizado quatro anos mais tarde em 1994. No ano seguinte, BRCA 2, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi mapeado no cromossomo 13 e posteriormente caracterizado (ARASON et al. 1998).

Cerca de uma dezena de serviços de genética e câncer foram criados na última década no Brasil. O teste genético para câncer de mama hereditário, não está disponível e não recebe cobertura do SUS, dificultando, portanto o acesso do diagnóstico e detecção de câncer familiar, então o heredograma constitui uma importante ferramenta de apoio clínico ao estudo do câncer.

O teste genético não está disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em decorrência do seu custo elevado, este viria ajudar no aconselhamento genético de famílias de alto risco para o desenvolvimento do câncer hereditário (PARKIN; FERNANDES, 2006).

Os estádios III e IV foram os mais observados ao diagnóstico, correspondendo a 75,9% dos casos. O diagnóstico do câncer de mama é feito, na maioria das vezes, numa fase tardia da doença. Um artigo de revisão mostrou que os estádios III e IV do câncer de mama chegam a corresponder cerca de 60% dos diagnósticos iniciais (ABREU; KOIFMAN, 2002). O presente estudo encontrou realidade ainda mais grave, com 75,9% das pacientes com estágio inicial III e IV. Destas, 33,3% eram mulheres com idade menor ou igual a 35 anos, o que pode ter influenciado esse valor na medida em que mulheres nessa faixa etária não têm indicação de rotina para mamografia, retardando o seu diagnóstico. O estudo de Moraes et al. (2006) demonstrou 45,4% no estadiamento III, IV associados, estando em concordância com esta pesquisa.

A sobrevida neste estudo variou de um a 240 meses com média de 30,2 meses, e a sobrevida global em cinco anos foi de 85,1%. Esta sobrevida é superior à encontrada por Einsenberg (2004) numa coorte hospitalar de mulheres no Rio de Janeiro (80%), com câncer de mama invasor, mostrou-se inferior à encontrada por Moraes et al. (2006), em uma coorte

retrospectiva de base hospitalar de mulheres, com diagnóstico prévio de câncer de mama no Rio Grande do Sul (87,7%).

Diversos trabalhos já demonstraram a relação entre câncer de mama e outros casos de câncer na família, com uma prevalência que varia de 5 a 10% dos casos de câncer (ROCKHILL; WEINERG; NEWMAN, 1998; SOUZA et al. 1998a.; SOUZA et al. 1998b; VIEIRA, 1999; AMENDOLA; VIEIRA, 2005;).

Nesta pesquisa, a casuística foi elevada, uma das mulheres do estudo apresentou 6 familiares que desenvolveram câncer com equivalência a 33,3% com história familiar para esta neoplasia, havendo predominância de casos esporádicos, ainda não definidos como de caráter familiar segundo o Consenso do Ministério da Saúde (2004), que considera como câncer de linhagem familiar os tumores de tireóide, ovário mama feminino, mama masculino, endométrio, próstata e cólon-retos.

A história familiar da doença é, sem dúvida, o fator epidemiológico de risco conhecido. A síndrome de câncer mama-ovário hereditário está associada a um significativo aumento de risco para o câncer de mama, comparado com a população em geral. Do ponto de vista das distribuições das neoplasias nas localizações diversas, o quadro observado nas famílias de alto risco é bem distinto daquele presente nas análises de incidência de câncer na população brasileira em geral. O câncer familiar ocorre em idade mais precoce, pois as comparações não padronizadas revelam diferenças potencialmente importantes no que diz respeito à distribuição por idade ao diagnóstico (ESTEVES et al. 2009).

Aglomeração de neoplasias malignas em determinadas famílias constituem afecções genéticas. (NIEDORF; SHANNON, 2001). As síndromes de predisposição ao câncer são identificadas a partir da observação clínica, pois os genes responsáveis são identificados por meio de pesquisas adicionais, necessárias para determinar e identificar características peculiares destas síndromes, sendo elas que definem estratégias para prevenção e seguimento (CARVALHO, 2007).

Dados nacionais sobre a síndrome de predisposição hereditária mama ovário revelam em estudo realizado no Rio de Janeiro em 402 mulheres, mutações em BRCA1 e BRCA 2 tendo sido esta detectada em 56% das mutações verificadas.

Estudo realizado por Palmero (2007), sobre a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e câncer cólon retal foi realizado em 188 famílias com câncer de mama (13,3 %) apresentavam mutação no gene CHEK 2. Síndrome de câncer de mama-pâncreas, uma série de relatos de casos descreve um aumento de câncer de pâncreas em

famílias com mutação em BRCA 1 e BRCA 2. Recentemente Thompson e Easton (2004) estudou 11.847 indivíduos e em 669 com mutação de BRCA 1 e observou um risco relativo de desenvolver câncer de pâncreas de 2,26. Estima-se que o risco relativo de familiares desenvolverem câncer de pâncreas está aumentado em 3,5 a 8 vezes mais.

Um relato de caso comprova a associação de câncer de estômago e mama. Mulher com câncer de mama em tratamento adjuvante com hormonioterapia, cuja base é inibidor de aromatase, apresentou queixa de plenitude gástrica e emagrecimento, massa endurecida em epigástrio, dolorosa. Lesão infiltrante foi observada á endoscopia comprometendo o fundo e metade proximal do corpo gástrico. Foi verificado histopatologicamente carcinoma ductal com áreas secretoras de muco e células em anel de sinete metastático para o estômago, estando por tanto em concordância com este estudo (ARAUJO, 2007).

As síndromes hereditárias mama-estômago, e mama-pulmão, relacionadas neste estudo constituem casos esporádicos pouco mencionados na literatura médica (ARAUJO, 2007; CARVALHO, 2007).

Em estudos que objetivam avaliar a relação entre um tipo de câncer e a história familiar para essa doença, alguns fatores de confusão podem dificultar as análises, tais como pequeno número de afetados e dificuldades de confirmação da história familiar (ROCHA; VARGAS; ASHTON-PROLLA, 2007).

Neste estudo, incluindo-se o caso índice, a maioria das famílias com história para câncer apresentou dois casos de neoplasia maligna. Por outro lado, considerando-se apenas as famílias que apresentaram três ou mais casos, tem-se uma frequência de 9,25%, proporção semelhante à observada na literatura (PARKIN et al. 2005).

Vieira (1999) observou que os tumores registrados nas famílias dos casos índice compreenderam: colorretal, próstata, melanoma e carcinoma hepático. Neste estudo encontrou-se como tumores mais prevalentes o câncer de pulmão, próstata, melanoma e carcinoma hepático.

O câncer de pulmão nestas famílias foi o mais prevalente, no entanto, o componente ambiental na gênese dessa neoplasia e a impossibilidade de investigar os hábitos de vida desses casos não permitiu inferir sua relação com câncer hereditário estando portanto em, concordância com a literatura (WÜNSCH-FILHO et al. 2002).

Uma outra paciente, de 50 anos ao diagnóstico de câncer de mama apresentava história de melanoma, tendo sido tratada e evoluindo com recidiva um ano mais tarde, após o diagnóstico de câncer de mama. Seu estágio inicial para a neoplasia de mama foi IIa, tendo

evoluído para o óbito aos 52 anos, com sobrevida de 25 meses, só tendo sido comprovado acometimento linfonodal. Foram relatados dois outros casos de câncer na sua família, sendo um caso de melanoma e um outro de melanoma e câncer de mama na mesma paciente.

Das dezoito famílias com história familiar de câncer, em duas foi observado múltiplos casos, sendo constituída por 22 parentes de primeiro e segundo grau do caso índice, com relato de seis casos de câncer, dentre os quais: dois casos de câncer de endométrio (avó paterna e tia materna), um de estômago (tio paterno), um colorretal (tio paterno), um de esôfago (avô materno) e um de laringe (pai).

Segundo Ebert et al. (2009) a identificação de familiares com risco aumentado devido à história de câncer na família, compreende o estudo de risco aumentado para associação de câncer mama-ovário sob a vigilância e recomendação para pessoas com risco aumentado devido história de câncer na família, bem como risco aumentado para câncer de mama.

Ebert et al. (2009), destaca, primeiramente, o câncer diagnosticado aos 30 anos de idade e recomenda alerta dez anos antes do primeiro caso na família com câncer de mama e ovário devendo iniciar a vigilância, bem como acompanhar a história familiar de câncer e o status de saúde dos familiares; discutir o status de risco e de saúde com a paciente e planejar a vigilância, incluindo a idade para iniciar a mamografia; considerar qualquer envolvimento na triagem de prevenção como uma opção; considerar as consultas como assessoramento ao aconselhamento genético, associado a possível realização de teste genético e quando a mulher identificar a mãe ou a irmã ou outros parentes com câncer de mama e/ou ovário especialmente se um ou mais foi diagnosticado antes dos 50 anos de idade.

Ebert et al. (2009) ainda estudando a síndrome mama-colorretal em pessoas que têm membros de primeiro grau na família com câncer colorretal: pessoas que têm a mãe, pai ou qualquer outro parente com câncer colorretal especialmente se foi diagnosticado antes dos 50 anos de idade; pessoas com história familiar e herança das condições associada com câncer hereditário de colorretal não-polipóidio (HNPCC) e mutação no gene adenomatoso familiar polipoide (FAP); famílias afetadas por câncer de útero, mama e ovário associados em parentes de primeiro e segundo graus, considerando a consultoria do aconselhamento genético com um especialista.

A vigilância recomendada que mediante a associação mama-colorretal para pessoas com risco aumentado devido história de câncer na família, um acompanhamento antes dos 40 anos de idade ou dez anos antes do primeiro caso na família: acompanhamento da história familiar do câncer e todo o status de saúde do paciente; discussão do status de

risco com paciente e planejamento da vigilância incluindo a idade para iniciar a primeira colonoscopia.

Pessoas que têm a mãe, pai, irmão que foi diagnosticado com câncer colorretal, deverá realizar uma colonoscopia antes dos 40 anos de idade. Pessoas com risco aumentado de câncer de colorretal solicitar a colonoscopia nenhum outro teste pode substituí-lo; considerar consultoria como uma opção de assessoramento no aconselhamento genético e a possibilidade de realizar o teste genético; considerar qualquer envolvimento na triagem da prevenção como uma opção.

Considerando que a avaliação da história da família por heredograma em câncer de mama, objetivo deste estudo permitiu identificar grupos familiares com risco elevado de câncer familiar a partir de mulheres predominantemente pardas e negras, que foram a óbito por câncer de mama, justifica-se a relevância desta estratégia com a finalidade da prevenção primária e detecção precoce na população maranhense.

7 CONCLUSÕES

A avaliação da árvore familiar em mulheres portadoras de câncer de mama, assistidas no IMOAB em São Luís-MA, mostrou predisposição hereditária, fundamentando-se no estudo de variáveis sócio-demográficas e clínicas:

A idade das mulheres ao diagnóstico de câncer de mama variou de 22 a 60 anos de idade, a cor parda, estado civil casada ou união estável e a escolaridade ensino médio completo foram as variáveis sócio demográficas mais frequentes;

O tipo histológico mais comum foi o carcinoma ductal infiltrante e a sobrevida global variou de um mês a 240 meses, com tempo médio de sobrevida de 30 meses;

A história familiar para câncer estava presente em menos da metade das mulheres estudadas, tendo sido relatado pelos familiares as neoplasias malignas de: ovário, colorretal, mama, próstata, estômago, pâncreas, colo do útero e pulmão;

As síndromes hereditárias compreenderam mama-ovário e mama-colorretal, sendo que na primeira foram identificados 12 familiares distribuídos em quatro parentes de primeiro grau e oito do segundo respectivamente;

Quanto mais jovem as mulheres falecidas por câncer de mama, mais frequente o histórico de câncer nos familiares;

A história do câncer na família constitui uma ferramenta fundamental no assessoramento para anteceder a realização do teste genético.

Os questionários aplicados para obtenção da história familiar de câncer mostraram a importância na elegibilidade, por meio do heredograma, antecipando a realização dos testes genéticos.

REFERÊNCIAS

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.

AFONSO, N. Women at high risk for breast cancer - what the primary care provider needs to know. **Journal of the American Board of Family Medicine**, Estados Unidos, v. 22, n. 1, p. 43-50, 2009

ALLAIN, D.C. Genetic Counseling and Testing for Common Hereditary Breast Cancer Syndromes. **Journal of Molecular Diagnostics**, Rockville Pike, Bethesda MD, v. 10, n. 5, p. 383-395. Set. 2009.

ALMEIDA, J. R. C. Marcadores Tumorais Revisão de Literatura, **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 316, 2007.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A. contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2005

ARASON, A.; JONASDOTTIR, A.; BARKARDOTTIR, R. B.; BERGTHORSSON, J. T.; TEARE, M. D.; EASTON, D. F.; EGILSSON, V. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene *loci* in tumours from sister pair: two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. **Journal of Medical Genetic**, Estados Unidos, v. 35, n. 6, p. 446-9, 1998.

ARAÚJO, L. H. L. M. Metástases Gástricas de Câncer de Mama: Relato de caso e revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 365-368, 2007.

ARMITAGE, P.; DOLLZ, R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of Carcinogenesis. **British Journal of Cancer**, London, v. 91, n. 12, p. 1983-1989, 2004.

ASCO. American Society Of Clinical Oncology. Subcommittee on Genetic Testing for Cancer Susceptibility. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, n. 14, p. 1730-736, 1996.

BAKER, S. G.; KRAMER, B. S. Paradoxes in carcinogenesis: New opportunities for research directions. **BMC Cancer**, USA, v. 7, n. 151, 2007.

BARROS, A. C. S. D., BARBOSA, E. M., GEBRIM, L. H. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. In: **Projeto diretrizes**: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf>. Acesso em: 21 set. 2008.

BENNETT, I. C.; GATTAS, M.; TEH, B. T. The genetic of breast cancer and its clinical implications. **The Australian and New Zealand Journal of Surgery**, Carlton Victoria, v. 69, n. 2, p.95-105, 1999.

BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. A. **Mama: Tratamento Compreensivo das Doenças Benignas e Malignas**. São Paulo: Manole, 1994, 1293 p.

BONNE, C.W.; KELLOFF, G.J.; MALONE, W.E. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 50, n. 1, p. 2 – 9, jan. 1990.

BORST, P. Mega-dose vitamin C as therapy for human cancer? **The Proceedings of the National Academy of Sciences**, USA, v. 105, n. 48, 2008.

BOSETTI, C.; BERTUCCIO, P.; LEVI, F.; LUCCHINI, F.; NEGRI, E.; LA VECCHIA, C.. Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. **Annals of Oncology**, Estados Unidos, n.19, p. 631-640, 2008.

BOYLE, P.; LEVIN, B.; **World Cancer Report 2008**. World Health Organization, 2008. 510p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama**. Documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, p.33, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. UICC. **TNM classificação dos tumores maligno**. 5. ed. Brasília, 1998.

BRAY, F.; McCARRON, P.; PARKIN, D. M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research**, Estados Unidos, n. 6, p. 229-239, 2004.

BRYANT, H. E.; SCHULTZ, N.; THOMAS, H. D.; FLOWEN, D.; LOPEZ, H.; KYLE, S.; MEUTH, M.; CURTIN, N. J.; HELLEDAY, T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. **Nature**, Estados Unidos, v. 434, p. 913-917, 2005.

BYERS, T.; PERRY, G. Dietary carotenes, vitamin C and vitamin E as protective antioxidants in human cancer. **Annual Review of Nutrition**, Paolo Alto, v. 12, p. 139 – 159, jul. 1992.

CARVALHO A. L. **Câncer Hereditário**. Atualização II. Grupo de Estudo de Tumores Hereditários. São Paulo. Hospital A. C. Camargo. 2007.422p

CARMO, P. A. O.; SARDINHA, R. A.; COSTA J. A. C.; VENANCIO, G. S.; BATISTA, E. Síndrome do Câncer Familiar? **Revista Brasileira de Colo-Proctologia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 35-40, 1982.

CARREÑO, M. S. R.; PEIXOTO, S.; GIGLIO, A. Reposição hormonal e câncer de mama. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, n. 7, p. 41 -50, jul. 1999.

CERUTTI, P.A. Oxy-radicals and cancer. **Lancet**, London, v. 344, n. 8926, p. 862 – 863, set. 1994.

CHEIN, Maria Bethânia da Costa; BRITO, Luciane Maria Oliveira; ROTSTEIN, Simão; GEBRIM, Luiz Henrique; REIS, Aldo Franklin F; PADILHA, Luciana Dessen. Rastreamento de metástases no pré-operatório do câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** (Impresso), v. 20, n. 8, p. 475-479, 1998.

CHLEBOWSKI, R. T; BLACKBURN, G. L.; THOMSON, C. A.; NIXON, D. W.; SHAPIRO, A.; HOY, M. K.; GOODMAN, M. T.; GIULIANO, A. E.; KARANJA, N.; McANDREW, P.; HUDIS, C.; BUTLER, J.; MERCKEL, D.; KRISTAL, A.; CAAN, B.; MICHAELSON, R.; VINCIGUERRA, V.,; DEL PRETE, S.; WINKLER, M.; HALL, R.; SIMON, M.; WINTERS, B. L.; ELASHOFF, R. M. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. **Journal of the National Cancer Institute**, Los Angeles - USA, v. 98, n. 24, Dec 2006.

CLEARY, M.P.; GROSSMANN, M.E. Obesity and Breast Cancer: The Estrogen Connection Cleary and Grossmann, **Endocrinology**, Minnesota, USA. 150: 2537-2542, 2009.

COLDITZ, G. A.; BAER, H. J.; TAMIMI, R. M. Breast Cancer. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI J. F. (Ed). **Cancer epidemiology and prevention**. New York: Oxford University Press, p. 995-1012, 2006.

COOPER, G.M. **Oncogenes**. 2. ed. Boston: Jones and Barlett, 1995. 384 p.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1252 p.

D`ÁVILA, K.; VARGAS, L. F.; MACHADO, L.; SOUSA, L. B.; SAFFER, P.; ALEXANDRE, C. O. P.; CASTRO, E. C. **Câncer de mama**. Trabalho de Graduação Interdisciplinar em Genética Básica. Departamento de Genética e Evolução. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médica, Porto Alegre, 2000.

DELFINO, A. B.; BARRETO, E. C.; SILVA JÚNIOR, E. T.; MENDONÇA, R. G.; ORNELLAS, M. H. O envolvimento de genes e proteínas na regulação da apoptose – carcinogênese. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 173 – 186, mar. 1997.

DEMICHELE, A.; WEBER, D. L. Inherited Genetic Factors. In: HARRIS, J. R.; LIPPMAN, M. E.; MORROW, M.; OSBORNE, C. K. (eds). **Disease of the Breast**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, p. 221-235, 2000.

DENG, C.; BRODIE, S. G. Knockout mouse models and mammary tumorigenesis. **Seminars in Cancer Biology**, Orlando, v. 11, n. 5, p. 387 – 394, mai. 2001.

DEVINE, S.K.; FRANK, D.I. Nurses self-performing and teaching others breast self-examination: implications for advanced practice nurses. **Clinical Excellence for Nurse Practitioners**, Estados Unidos, v. 4, n. 4, p. 216-223, 2000.

DIAS, E. N. **A mastologia através da história**. In: Mastologia Atual (E. N. Dias, M. Caleffi, H. M. S. Silva & A. S. S. Figueira Filho, org.), pp. 3-6, Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1994.

DOLL, R. Nature and nurture: possibilities for cancer control. **Carcinogenesis**, London, v. 17, n. 2, p. 177 – 184, fev. 1996.

DONEHOWER, L. A.; LOZANO, G. 20 years studying p53 functions in genetically engineered mice. **Nature Review Cancer**, USA, 2009.

DUFLOTH, R.M.; MATOS, I.; SCHIMIDT, F.; ZEFERINO, L. C. Tissue microarrays for testing basal biomarkers in familial breast cancer cases. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 125, n. 4, p. 226-30, 2007.

EBERL, M. M.; SUNGA, A. Y.; FARRELL, C. D.; MAHONEY, M. C. Patients with a family history of cancer: identification and management. **Journal of the American Board of Family Practice**, New York, v. 18, n. 3, p. 211-217, 2005.

EISENBERG, A. L. A. **Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996.** 2004. 178p. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2004

ESTEVES, V. F.; THULER, L.C.S; AMÊNDOLA, L. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.; FRANKEL, P. P.; VIEIRA, R. J. S. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, SP, v. 42, n. 5, 2009.

FISHER, B.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; CECCHINI, R.S.; CRONIN, W. M.; ROBIDOUX, A.; BEVERS, T. B.; KAVANAH, M. T.; ATKINS, J. N.; MARGOLESE, R. G.; RUNOWICZ, C. D.; JAMES, J. M.; FORD, L. G.; WOLMARK, N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **Journal of National Cancer Institute**, Estados Unidos, v. 97, n. 22, p. 1652-62, 2005.

GARICOCHEA, B.; VASCONCELLOS, R.; COTTI, G.; MARANHO, I. C.; CUTAIT, R. Câncer colo-retal hereditário: Identificação de casos e manejo de famílias acometidas. **Revista Brasileira de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 62, n. 4, p. 136-145, 2005;

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. V.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; SILVA S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, Campinas, SP, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GATENBY, R. A.; VINCENT, T. L. An evolutionary model of carcinogenesis. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 63, p. 6212-6220, 2003.

GRANT, S. G.; DAS, R.; CERCEO, C. M.; RUBINSTEIN, W. S.; LATIMER, J. J. Elevated levels of somatic mutation in a manifesting BRCA1 mutation carrier. **Pathology Oncology Research**, USA, v. 13, n. 4, p.276-83, 2007.

GRIZZI, F.; CHIRIVA-INTERNATI, M. Cancer: looking for simplicity and finding complexity. **Cancer Cell International**, Rome, v. 6, n. 4, 2006.

GREENE, M.H. Genetics of Breast Cancer. **Mayo Clinic Proceedings**, Estados Unidos, v. 72, n.1, p.54-65, 1997.

HELPERICH, W. G., ANDRADE, J. E., HOAGLAND, M. S. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. **Inflammopharmacology**, USA, n. 16, v. 5, p. 219-26, 2008.

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 21, n. 3, p. 427 – 433, mar. 2000.

HENNIS A. J.; HAMBLETON, I. R.; WU, S.; LESKE, M. C.; NEMESURE, B. Breast cancer incidence and mortality in a Caribbean population: comparisons with African-Americans. **International Journal of Cancer**, Estados Unidos, v. 124, n. 2, p. 429-433, 2009.

HISHAM, A.N.; YIP, C.H. Spectrum of breast cancer in Malaysian women: overview. **World Journal of Surgery**, Estados Unidos, n. 27, p. 921-923, 2003.

HULKA, B.S.; MOORMAN, P.G. Reprint of breast cancer: hormones and other risk factors. **Maturitas**, New Haven, USA, v. 61, n. 1-2, p. 203-213, Set-Out 2008.

INCA. **Câncer de mama**. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=336>. Acesso em: 19 jun. 1999.

INGVARSSON, S. Breast cancer: introduction. **Seminars in Cancer Biology**, Orlando, v. 11, n. 5, p. 323 – 326, mai. 2001.

KING, B. L.; LOVE, S. M. The intraductal approach to the breast: raison d'etre . **Breast Cancer Research**, Estados Unidos, v. 8, n. 2, p. 206-210, 2006.

KOWALSKI, L. P.; ANELLI, A.; SALVAJOLI, J. V.; LOPES, L. F. (Org.). **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. São Paulo: Âmbito Editores, p. 52-59, 2002.

LANG, M.; PELKONEN, O. Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis. In: VINEIS, P.; MALATS, N.; LANG, M.; D'ERRICO, A.; CAPORASO, N.; CUZICK, J.; BOFFETA, P. (Ed.). **Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer**. Lyon: IARC Press, 1999. p. 13 – 22.

LOURO, I. D. Oncogenética. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, n. 11, p. 36 – 42, nov. 2000.

MA, E.; IWASAKI, M.; JUNKO, I.; HAMADA, G. S.; NISHIMOTO, I. N.; CARVALHO, S. M.; MOTOLA JÚNIOR, J.; LAGINHA, F. M.; TSUGANE, S. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. **BMC Cancer**, USA, v. 9, n. 122, 2009.

MACCHETTI, A. H. Estadiamento do Câncer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de São Carlos, **Medicina**, Ribeirão Preto, SP, v. 40, n.3, p. 394-402, 2007.

MAREEL, M.; LEROY, A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 83, n. 2, p. 337 – 376, fev. 2003.

MARINHO, L. A. B.; COSTA-GURGEL, M. S.; CECATTI, J. G.; OSIS, M. J. D. Conhecimento, atitude e prática do auto-exame das mamas em centros de saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 37, n. 5, p. 576-582, 2003.

MARTÍNEZ, M.E.; MARSHALL, J.R.; GIOVANNUCCI, E. Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. **Nature Reviews Cancer**, Estados Unidos, n. 8, p. 694-703, 2008.

MEHNERT, A.; KOCH, U. Psychosocial care of cancer patients--international differences in definition, healthcare structures, and therapeutic approaches. **Support Care Cancer**, Estados Unidos, n. 13, p.579-88, 2005.

MEHNERT, A.; KOCH, U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. **Psychooncology**, Estados Unidos, n. 16, p.181-8, 2007.

MEIJERS-HEIJBOER, H.; VAN GEEL, B.; VAN PUTTEN, W. L. J.; HENZENLOGMANS, S. C.; SEYNAEVE, C.; MENKE=PLUYMERS, M. B. E.; BARTELS, C. C. M.; VERHOOG, L. C.; VAN DEN OUWELAND, A .M. W.; NIERMEIJER, M. F.; BREKELMANS, C. T. M.; KLIJN, J. G. M. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. **The New England Journal of Medicine**, Londres, v. 345, n.. 3, p. 159-64, 2001.

MEISER, B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. **Psychooncology**, v. 14, n. 12, p.1060-74, 2005.

MEISER, B.; GAFF, C.; JULIAN-REYNIER, C.; BIESECKER, B. B.; ESPLIN, M. J.; VODERMAIER, A.; TIBBEN, A. International perspectives on genetic counseling and testing for breast cancer risk. **Breast Disease**, Estados Unidos, n. 27, p.109-25, 2006.

MELCHOR, L.; BENÍTEZ, J. An integrative hypothesis about the origin and development of sporadic and familial breast cancer subtypes. **Carcinogenesis**, London, v. 29, n. 8, p.1475-82, 2008.

MENKE, C. H.; BIAZUS, J. V.; XAVIER, N. L. **Rotinas em Mastologia**, 2a Edição, Ed. Artmed, Porto Alegre, p.40-46, 2006.

MERCKAERT, I.; LIBERT, Y.; RAZAVI, D. Communication skills training in cancer care: where are we and where are we going? **Current Opinion in Oncology**, Estados Unidos, n.17, p.319-30, 2005.

MESTER, J.; REDEUILH, G. Proliferation of breast cancer cells: regulation, mediators, targets for therapy. **Anticancer Agents in Medicinal Chemistry**, USA, v. 8, n. 8, p. 872-85, 2008.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa State: University of California, 2002. 788 p.

MIKI Y.; SWENSEN, J.; SHATTUCK-EIDENS, D.; FUTREAL, P. A.; HARSHMAN, K.; TAVTIGIAN, S.; LIU, Q.; COCHRAN, C.; BENNET, L. M.; DING, W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. **Science**, Estados Unidos, n. 266, p.66-71, 1994.

MORAES, A. B.; ZANINI, R. R.; SCALVENZI, T. M.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L. R. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n.10, pp. 2219-2228, 2006.

MYUNG, S. K.; KIM, Y.; JU, W.; CHOI, H.J.; BAE, W. K. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of Oncology**, USA, 2009. [no prelo]

NANDA, R.; SCHUMM, L. P.; CUMMING, S.; FACKENTHAL, J. D.; SVEEN, L.; ADEMUYIWA, F.; COBLEIGH, M.; ESSERMAN, L.; LINDOR, N. M.; NEUHAUSEN, S. L.; OLOPADE, O. I. Genetic Testing in an Ethnically Diverse Cohort of High- Risk Women. **Journal of American Medical Association**, Estados Unidos, v. 294, n. 15, p. 1925-1933, 2005.

NCCN (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK). **Genetic/familial high risk and assessment: breast and ovarian**. 2009. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2009.

NIEDORF, K.B.; SHANNON, K.M. The role of genetic testing and effect on patient care. **Archives of Dermatology**, Estados Unidos, v. 137, n.11, p. 1515-9, 2001.

NORUZINIA, M., COUPIER, I; PUJOL, P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? **Cancer**, USA, v. 104, n. 8, p. 1567-74, 2005.

NOVAIS, D. E. A mastologia através da história. In: NOVAIS, D. E.; MAIRA, C.; HENRIQUE, M. S. S. et al. (Org.). **Mastologia Atual**. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1994. p. 3-6

NUSBAUM, R.; ISAACS C. Management updates for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **Molecular Diagnosis and Therapy**, Washington, DC, USA, n. 3, p.133-144, 2007.

OLIVEIRA, O. L. R.; CARNEIRO, P. C. A.; SALES FILHO, R.; OLIVEIRA, D. P. Câncer de mama em mulheres jovens: aspectos epidemiológicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, n. 5, p. 41-44. 1999

PALMERO, E.I. **Identificação e caracterização de pacientes em risco para câncer de mama hereditário no sul do Brasil**. 2007, p.63-64. Tese (Doutorado)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Porto Alegre (RS), 2007.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J., PISANI, P. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Global cancer statistics, 2002. **CA Cancer Journal for Clinicians**, Estados Unidos, n.55, p.74-108, 2005.

PARKIN, D. M.; FERNANDEZ, L. M. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. **Breast Journal**, Estados Unidos, v. 12, Supplement 1, p.70-80, 2006.

PERATONI, A.O. Carcinogenesis. In: MCKINNELL, R.G.; PARCHEMENT, R.E.;

PERANTONI, A.O.; PIERCE, G.B. (Ed.). **The biological basis of cancer**. Cambridge: Cambridge University, 1998. p. 75 – 114.

PEREIRA, W. M. M. **Mortalidade e sobrevida por câncer de mama no Estado do Pará**. 2001. 103f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

PHAROAH, P.D.; DUNNING, A.M.; PONDER, B.A.; EASTON, D. F. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. **Nature Review of Cancer**, Estados Unidos, n. 4, p. 850-860, 2004.

PINES, J. Cyclins, CDKs and cancer. **Seminars in Cancer Biology**, Orlando, v. 6, n. 2, p. 63 – 72, fev. 1995.

PITOT, H. C. Stages in neoplastic development. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J. F. (Ed.). **Cancer Epidemiology and Prevention**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 1996. p. 65 – 79.

PITOT, H.C., DRAGAN, Y.P. Chemical carcinogenesis. In: KLAASSEN, C.D. (Ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 5.ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 201 – 267.

PONDER, B.A. Inherited predisposition to breast cancer. **Biochemical Society Symposia**, Oregon, USA, n.63, p.223-230, 1998.

PORTER, P. “Westernizing” women’s risks? Breast cancer in lower-income countries. **New England Journal of Medicine**, Inglaterra, n.358, p.213-216, 2008.

ROCHA, J. C. C.; NORONHA, S.; PENA, S. D. J. Oncogenética e oncogenômica. In: KOWALSKI, L. P.; ANELLI, A.; SALVAJOLI, J. V.; LOPES, L. F. (Org.). **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. São Paulo: Âmbito Editores, p.52-59, 2002.

ROCHA, J. C. C.; VARGAS, F. R.; ASHTON- PROLLA, P. **Câncer Familiar**: In: **Projeto diretrizes**: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2007. Disponível em: < http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/027.pdf>. Acesso em: 16 out. 2008.

ROCK, C.L., JACOB, R.A., BOWEN, P.E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 96, n. 7, p. 693 – 702, fev. 1996.

ROCKHILL, B.; WEINBERG, C. R.; NEWMAN, B. Population Attributable Fraction Estimation for Established Breast Cancer Risk Factors: Considering the Issues of High Prevalence and Unmodifiability. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, USA, n. 147, p. 826-833, 1998.

SANTOS, J. A.; GARCIA, J.; BONAL, E.; MARTIN, R.; APARÍCIO, M. Tumor filodes de la mama: características clínicas, en imagen y anatomopatológicas a proposito de 18 casos. **Revista Chilena de Radiología**, Santiago, v. 13, n. 2, p. 90-97, 2007.

SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.6, pp. 1285-1296, 2009.

SILVA, F. D. **Câncer de Mama em Mulheres no Maranhão**: Estudo de sobrevida no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em São Luís (MA) - 1998/2004. 2006. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2006.

SONTAG, S. A. **A doença como metáfora**. Rio de Janeiro: Graal, 1984.

SOUZA, R. M.; DEFFERRARI, R.; LAZZARON, A. R.; SCHERER, L.; BORBA, A. A.; FRASSON, A. L. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 3, p. 123-128, 1998.

SOUZA, R. M.; LAZZARON, A. R.; BORBA, R. D. A. A.; SCHERER, L.; FRASSON, A. L. História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 20, v. 8, p. 469-473, 1998.

STAHL, W., SIES, H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids, **Diabetes**, New York, v. 46, n. 5, Supl. 2, p.14S – 18S, set. 1997.

STEEL, M. C. Cancer of the breast and female reproductive tract. In: RIMOIN, D. L.; CONNOR, J. M.; PYERITZ, R. E. In: **Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics**. 3th.ed. Churchill Livingstone, New York, 1997, p. 2093.

STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. (Eds) **World Cancer Report**. Lyon,France: IARCPress., 2003.

STRÍTESKÁ, D. The tumor supressor gene p53. **Acta Medica**, Hradec Kralove, Suppl., n. 48, v. 1, p.:21-5, 2005.

SUBA, Z. Carcinogenesis theory based on estrogen deficiency. **Oralpatologiai Reszleg**, Budapest. n. 150, p. 1155-1166, 2009.

TAVTIGIAN, S.V.; SIMARD, J.; ROMMENS, J.; COUCH, F.; SHATTUCK-EIDENS, D.; NEUHAUSEN, S.; MERAJVER, S.; THORLACIUS, S.; OFFIT, K.; STOPPA-LYONNET, D.; BELANGER, C.; BELL, R.; BERRY, S.; BODGEN, R.; CHEN, Q.; DAVIS, T.; DUMONT, M.; FRYE, C.; HATTIER, T.; JAMMULAPATI, S.; JANECKI, T.; JIANG, P.; KEHRER, R.; LEBLANC, J. F.; MITCHELL, J. T.; McARTHUR-MORISON, J.; NGUYEN, K.; PENG, Y.; SAMSON, C.; SCHROEDER, M.; SNYDER, S.C.; STEELE, L.; STRINGFELLOW, M.; STROUP, C.; SWEDLUND, B.; SWENSE, J.; TENG, D.; THOMAS, A.; TRAN, T.; TRACHANT, M.; WEAVER-FELDHAUS, J.; WONG, A. K. C.; SHIZUYA, H.; EYFJORD, J. E.; CANNON-ALBRIGHT, L.; TRACHANT, M.; LABRIE, F.; SKOLNICK, M. H.; WEBER, B.; KAMB, A.; GOLDFAR, D. E. The complete BRCA2 gene mutations in chromosome 13q-linked kindreds. **Nature Genetics**, Salt Lake City-Utah USA, n. 12, p.333-7, 1996.

TESSARO, S.; BÉRIA, J. U.; TOMASI, E.; BARROS, A. J. D. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 1, 2001.

TEZ, M. Cancer is an adaptation mechanism of the aged stem cell against stress. **Rejuvenation research**, USA, v. 11, n. 6, p. 1059-60, 2008.

THOMPSON, D; EASTON, D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. **Journal of Mammary Gland and Biology Neoplasia**, v. 9, n. 3, p. 221-236, 2004.

VAINIO, H. U.; HIETANEN, H. E (eds). **Mechanisms in carcinogenesis and cancer prevention**. Springer: Heidelberg, 2003.

VAN POPPEL, G., VAN DEN BERG, H. Vitamins and cancer. **Cancer Letters**, Shannon, v. 114, n. 1, p. 195 – 202, jan. 1997.

VERMEULEN, L.; SPRICK, M. R., KEMPER, K.; STASSI, G.; MEDEMA, J. P. Cancer stem cells - old concepts, new insights. **Cell Death and Differentiation**, n. 15, 947-958, 2008.

VERONESI, U.; MAISONNEUVE, P.; SACCHINI, V.; BOYLE, P. et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. **The Lancet**, Estados Unidos, v. 359, n. 9312, p. 1122-1124, 2002.

VIEIRA, R. J. S. **Agregação familiar de câncer de mama e ovário**: estudo descritivo em amostra de famílias no Brasil. 1999. 97p. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1999.

VINEIS, P.; MATULLO, G.; MANUGUERRA, M. An evolutionary paradigm for carcinogenesis? **Journal of Epidemiology and Community Health**, USA, n. 57, p. 89-95, 2003.

WOOSTER, R.; BIGNELL, G.; LANCASTER, J.; SEAL, S.; MANGION, J.; COLLINS, N.; GREGORY, S.; GUMBS, C.; MICKLEM, G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. **Nature**, Estados Unidos, v. 378, n. 6559, p. 789-792, 1995.

WÜNSCH-FILHO, V.; BOFFETA, P.; COLIN, D.; MONCAU, J. E. Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. **Sao Paulo Medical Journal**, São Paulo, n. 120, p. 38-44, 2002

WÜNSCH FILHO, V.; ZAGO, M.A. Pesquisa epidemiológica contemporânea em câncer: polimorfismos genéticos e ambiente. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 490 – 497, mar. 2005.

ZAGO, A.; PEREIRA, L. A. A.; BRAGA, A. L. F.; BOUSQUAT, A. Mortalidade por câncer de mama em mulheres na Baixada Santista, 1980 a 1999. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 641-5, 2005.

APÊNDICE A – Ficha Protocolo

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

Título do projeto: AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA DA FAMÍLIA POR HEREDOGRAMA EM CÂNCER DE MAMA

Pesquisadores: Mestranda Maria Hilda Araújo Ribeiro

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

1. Prontuário:

2. Nome:

3. Idade:

4. Profissão: (1)

5. Grau de instrução (anos de estudo): (0) Nenhuma (1) De 1 a 3 (2) De 4 a 7 (3) De 8 a 11 (4) 12 ou mais (5) Ignorado

6. Estado civil: (1) casada (2) solteira (3) desquitada (4) acompanhada (5) viúva

7. Procedência: (1) interior (2) capital (3) mesorregião (4) microrregião

8. Idade quando da realização da biópsia:

9. Mama em que realizou a biópsia: (1) MD (2) ME (3) bilateral

10. Realizou ooforectomia: (1) sim (2) não

11. Tipos de câncer:

12. Época do diagnóstico do câncer (mês e ano) (a partir de janeiro de 1998):

13. Mama acometida: (1) direita (2) esquerda (3) bilateral

14. Acometimento linfonodal: (1) sim (2) não

15. Estadiamento / Tamanho do tumor (cm):

16. Histopatológico: (1) Ductal (2) Lobular (3) Ductal+Lobular (4) Comedocarcinoma (5) Tumor filóides (6) Outros.....

17. Tratamento instituído: (1) Cirúrgico (2) Radioterapia (3) Quimioterapia (4) C+R (5) R+Q (6) C+Q+R (7)Q+C (8) Não declarado

18. Tipo de cirurgia (1) Mastectomia (2) Quadrantectomia (3) Quadrantectomia+Mastectomia (4) Não declarado

APÊNDICE B – Questionário aplicado aos familiares



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

Título do projeto: AVALIAÇÃO DA HISTÓRIA DA FAMÍLIA POR HEREDOGRAMA EM CÂNCER DE MAMA

Pesquisadores: Mestranda Maria Hilda Araújo Ribeiro

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

QUESTIONÁRIO

1. Identificação do Familiar:

Nome _____

Nome da paciente do Câncer de mama: _____

Nº prontuário (IMOAB) _____

Grau de parentesco: Mãe Sim () Não ()

Pai: Sim () Não ()

Tia: Sim () Não ()

Tio: Sim () Não ()

Irmão: Sim () Não ()

Filhos: Sim () Não ()

Data de nascimento: _____ / _____ / _____

Idade (anos): _____

Estado civil: Casado(a) Sim () Não ()
 Solteiro(a) Sim () Não ()
 Viúvo(a) Sim () Não ()
 Divorciado(a) Sim () Não ()

Sexo: M () F (), **Cor:** Branca () Parda () Negra ()

Naturalidade: São Luís-Ma: Sim () Não () – Interior:

Endereço atual

Telefone

Grau de instrução: Analfabeto Sim () Não ()
 Fundamental Sim () Não ()
 Nível médio Sim () Não ()
 Superior completo Sim () Não ()
 Superior incompleto Sim () Não ()

2. Antecedentes Mórbidos Pessoais:

Câncer de mama: Sim () Não () **Lateralidade:** Direita Sim () Não ()
 Esquerda Sim () Não ()

Câncer de ovário: Sim () Não ()

Câncer de próstata: Sim () Não ()

Câncer de endométrio: Sim () Não ()

Câncer de intestino: Sim () Não ()

Câncer de pulmão: Sim () Não ()

Câncer de estômago: Sim () Não ()

Outros: Sim () Não () _____

DM: Sim () Não ()

HAS: Sim () Não ()

Obesidade: Sim () Não ()

Ovário Policísticos: Sim () Não ()

Doença de Alzheimer: Sim () Não ()

Outros: _____

3. Antecedentes Mórbidos Familiares

Câncer de mama: Sim () Não () Lateralidade: Direita Sim () Não ()
Esquerda Sim () Não ()

Câncer de ovário: Sim () Não ()

Câncer de próstata: Sim () Não ()

Câncer de endométrio: Sim () Não ()

Câncer de intestino: Sim () Não ()

Câncer de pulmão: Sim () Não ()

Câncer de estomago: Sim () Não ()

Outros: _____

4. Antecedentes Obstétricos:

- **Gestação:** Paridade: Aborto: (Espontâneo ou Provocado)
- **Amamentação:** Sim () Não () Quanto tempo? _____ anos

5. Antecedentes Ginecológicos:

- **Menacme:** _____ anos de idade
- **Ciclo menstrual:** (Regular ou Irregular)
Frequência: Duração:
- **Anticoncepcional:** Sim () Não ()
Qual? _____ Tempo? _____ anos
- **Terapia de Reposição Hormonal:** S/N Tempo: Qual?

6. História Social e Hábito de Vida:

- **Tabagismo:** Sim () Não () Quantos? _____ Tempo? _____
 - **Etilismo:** Sim () Não () Frequência? _____ anos
 - **Outros:** _____
-

7. História da Doença:

- **Início:** _____ anos
- **Como foi descoberto?**
Auto-exame: Sim () Não ()

Exame clínico: Sim () Não ()

Mamografia: Sim () Não ()

- Sintomas e sinais iniciais?
- Como foi feito e quanto tempo levou para se chegar ao diagnóstico?
- Exame histopatológico do tumor: _____ (Anexar a xerox do laudo e/ou nº prontuário do IMOAB ou outros CACONs)
- Qual tratamento?

Cirúrgico:	Sim ()	Não ()
Radioterapia:	Sim ()	Não ()
Quimioterapia:	Sim ()	Não ()
Hormonioterapia:	Sim ()	Não ()
Imunoterapia:	Sim ()	Não ()
Cuidados Paliativos:	Sim ()	Não ()
- Houve recidiva? Sim () Não () Quanto tempo(após tratamento)?

8. Heredograma

APÊNDICE C – Artigo Científico

Avaliação da história da família por heredograma em câncer de mama na Amazônia Legal, Brasil

Maria Hilda Araújo Ribeiro^a Carlos Eduardo Everton Machado^b Rodrigo Duarte Martins Souza^c Rafael Machado Gonçalves^d Marcos Davi Gomes de Sousa^e Luciane Maria Oliveira Brito^f Maria Bethânia da Costa Chein^g Dulcelena Ferreira Silva^h Maria do Desterro Soares Brandão Nascimentoⁱ

Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

^a Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Médica ginecologista da Secretaria Municipal de Saúde de São Luís – MA (SEMUS), ^bBolsista de iniciação científica BIC-FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão). Acadêmico do Curso de Medicina da UFMA. São Luís – MA, ^cAcadêmico do Curso de Medicina da UFMA. Pesquisador voluntário da iniciação científica/UFMA. São Luís – MA, ^dBolsista de iniciação científica BIC-FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão). Acadêmico do Curso de Medicina da UFMA. São Luís – MA, ^eBolsista de Iniciação Científica BIC-FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão). Acadêmico do Curso de Medicina da UEMA. Caxias – MA, ^fProfessora Adjunto e coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UFRJ. São Luís – MA, ^gProfessora Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UNIFESP. São Luís – MA, ^hProfessora Adjunto do Departamento de Morfologia da UFMA, ⁱProfessora Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UNIFESP. São Luís – MA.

Resumo

Avaliar o câncer familiar, a partir de familiares de mulheres que foram a óbito por câncer de mama, visando à construção de heredograma para identificar famílias com predisposição hereditária, aspecto de relevância no diagnóstico precoce de tumores malignos. A cidade de São Luís localiza-se na Ilha do Maranhão na região Nordeste do Brasil, tendo como base econômica a indústria de transformação do alumínio, apresentando uma população de 997.098 habitantes, composta principalmente de etnia negra e parda, incluindo descendentes de quilombolas próprios da região amazônica. Os dados foram obtidos de 54 prontuários registrados entre 2000 e 2007 no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, São Luís - MA., bem como de entrevistas com os familiares das pacientes para a construção de heredogramas. A idade média das pacientes ao diagnóstico foi de 40,5 anos; a grande maioria das mulheres era de raça parda (n= 36/54; 66,6%). Observou-se história de câncer em 18 famílias; 11 famílias possuíam casos de câncer em parentes de primeiro grau e quatro nos parentes de segundo grau. Constatou-se uma concentração de casos de câncer nas famílias das pacientes diagnosticadas até os 40 anos de idade, o que justifica a importância da história da família prévia ao aconselhamento genético.

Palavras-chave: Câncer familiar; Câncer de mama; Epidemiologia.

CAFAMA

Correspondência

Maria Hilda Araujo Ribeiro
Endereço: Rua de Santa Aninha, n° 68, Centro, São Luís – MA, Brasil, CEP 65010-320
e-mail: cnsd_ma@uol.com.br
Telefone: (98) 3232-1343
Telefax: (98) 3301-8535

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo que taxas mais elevadas são registradas na América do Norte e em regiões da América do Sul, como Brasil e Argentina [1].

No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 apontavam 49.400 novos casos. Destes, 310 seriam oriundos do Estado do Maranhão, sendo 150 no município de São Luís [2].

O câncer hereditário compreende diversas síndromes relativamente raras e de etiologia monogênica. Estima-se que correspondam a cerca de 5 a 10% dos casos de câncer na população em geral [3, 4].

Um risco aumentado de câncer de mama nos parentes de primeiro e segundo graus de pacientes com câncer aparentemente esporádico é observado em vários estudos populacionais [5, 6, 7, 8].

Estima-se que fatores genéticos predispondo ao câncer hereditário sejam responsáveis por 5 a 7% do total dos casos de câncer de mama. Essas síndromes levam ao aparecimento da doença em idade mais jovem que a da população com câncer de mama esporádico, sendo que aproximadamente 25% dos casos são diagnosticados antes dos 40 anos de idade [9, 10].

Em outros estudos, o risco aumentado para câncer de mama foi observado em indivíduos com idade inferior a 50 e 60 anos [5, 11]. Mulheres que herdaram mutação de perda de função em um alelo do gene BRCA1 ou BRCA2 têm um risco 85% maior de evoluírem com câncer de mama até os 70 anos de idade [11, 12].

A análise do histórico familiar pode revelar a existência de vários outros casos da doença com características peculiares, tais como: parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e casos de câncer de mama em homens [13].

Quanto à classificação histopatológica dos tumores de mama, verifica-se a predominância do carcinoma ductal infiltrante, que representa 65 a 85% dessas neoplasias malignas. No entanto, a relação entre os tipos histológicos e o câncer hereditário ainda não está bem estabelecida [14, 15, 16].

Os testes genéticos ainda não estão disponíveis no serviço público, daí a importância da construção do heredograma na investigação de casos de câncer em familiares. A possibilidade de identificar familiares de elevado risco para o desenvolvimento de câncer

torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce de câncer. Os indivíduos considerados de alto risco, segundo a história familiar de câncer, poderão ser encaminhados para o aconselhamento genético em outros centros do país.

Considerando a inexistência de pesquisa sobre este tema no Estado do Maranhão, este estudo objetivou avaliar a ocorrência de tumores malignos em parentes de primeiro e segundo grau de pacientes falecidas com diagnóstico de câncer de mama com até 60 anos de idade.

Métodos

Foi realizado estudo observacional e descritivo dividido em duas fases: uma retrospectiva, a partir de prontuários de 54 pacientes falecidas por câncer de mama residentes em São Luís, com óbito em idade igual ou inferior a 60 anos e exame histopatológico revelando neoplasia maligna de mama e outra prospectiva por meio de entrevista junto aos familiares para coleta de informações acerca de história de câncer nessas famílias.

Considerando que a literatura demonstra que as síndromes do câncer hereditário, principalmente a síndrome de Li-Fraumeni compreendem indivíduos com um parente de 1º ou 2º grau com um tumor típico desta síndrome identificado em qualquer idade, e outro parente de 1º ou 2º grau com câncer diagnosticado em idade menor que 60 anos [17], adotou-se esta idade como critério de inclusão.

O estudo compreendeu 54 mulheres registradas no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), em São Luís - MA, no período de 2000 a 2007. Este serviço encontra-se habilitado como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON).

Foram analisadas características de morbidade e mortalidade, tais como idade de diagnóstico e de óbito, sobrevida global, lateralidade do tumor, estadiamento, tumores associados e existência de metástases. Foram analisados ainda a presença de outros casos de câncer na família, número de parentes acometidos, grau de parentesco, assim como outros tipos de tumores malignos registrados na família até a terceira geração. Como critérios de câncer hereditário utilizaram-se as recomendações do National Comprehensive Cancer Network [17] e do Projeto Diretrizes para Câncer Hereditário [3].

Foram considerados como parentes de primeiro grau pais, irmãos e filhos dos casos índices e parentes de segundo grau tios e avós [18].

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, através do parecer nº

362/07. Os dados foram tabulados e analisados, respectivamente, nos programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2007, versão 3.4.3.

Resultados

Foram registrados 158 óbitos por câncer de mama em mulheres com idade igual ou inferior a 60 anos de idade. Estudou-se 54 mulheres, com história familiar de câncer de mama. A idade média ao diagnóstico foi de 39,55 anos (desvio padrão de 7,52) e idade média ao óbito de 41,98 anos (desvio padrão de 7,91). A sobrevida global variou de 1 a 240 meses, com mediana de 16 meses.

O tipo histológico mais comum foi carcinoma ductal infiltrante (87,1%), seguido da associação carcinoma ductal infiltrante/carcinoma lobular infiltrante (9,3%). Encontrou-se uma paciente com carcinoma lobular (1,85%) e outra com comedocarcinoma (1,85%).

A mama direita foi a mais acometida (n=24/54; 44,44%) casos. A mama esquerda foi acometida em 21 pacientes (38,89%) e 7 (12,96%) mulheres apresentaram tumor bilateral. Não foi observado nenhum caso de bilateralidade associado à ocorrência de casos de câncer de mama na família, sendo que em 2 casos (3,70%), não se obteve informação sobre parâmetro.

Entre as 54 mulheres estudadas, observou-se o predomínio do estadiamento III (n=27/54; 50%). O estadio II ocorreu em 24,07% (n= 13/54) e o estadio IV ocorreu em 25,93% (n= 14/54). A maioria dos casos com estadio IV apresentou sobrevida inferior a 12 meses (n=12/14; 85,71%) e 66,67% (n=18/27) das pacientes com estadio III tiveram sobrevida de até 24 meses. O comprometimento linfonodal ocorreu em 36 mulheres (66,7%), sendo que todas evoluíram com metástase à distância, excetuando-se uma paciente. Os sítios metastáticos mais frequentes foram ossos (n=23/54; 42,6%), pulmões (n=19/54; 35,2%) e fígado (15/54; 27,8%).

Constatou-se ainda que 56,1% das pacientes com estadio III e IV tinham entre 30 e 39 anos ao diagnóstico e que 5,6% das mulheres com esses estádios tinham idade igual ou inferior a 29 anos (Tabela 1).

Observou-se a relação do estadiamento com a sobrevida global, de tal modo que 81,8% dos casos de estadio inicial IV e 25% das de estadio III tiveram sobrevida inferior a 12 meses (Tabela 2).

Foi observada história de câncer em 18 das 54 famílias (33,33%) (Tabela 1). Em 13 famílias (72,22%) foi observado apenas um caso de câncer, além do caso índice. Outras três famílias (16,67%; n=3/18) referiram ter dois casos de câncer.

Verificou-se que 61,11% das pacientes com história familiar para câncer foram diagnosticadas em idade igual ou inferior a 39 anos e que somente 22,22% (n=4/18) dessas pacientes tinham 50 anos ou mais, sugerindo uma relação entre idade precoce ao diagnóstico e frequência aumentada de outros casos na família.

Os tumores malignos identificados nas famílias compreenderam: câncer de pulmão (5; 17,3%), de próstata (3; 10,3%) e melanoma (3; 10,3%), não tendo sido observado nenhum caso de câncer de ovário.

A análise dos familiares de primeiro grau demonstrou que o melanoma cutâneo ocorreu em uma família comprometendo dois parentes de primeiro grau, sendo que um destes também teve diagnóstico de câncer de mama. Verificou-se, ainda, em outro caso índice, registro de dois casos de câncer: próstata e pele melanoma. Evidenciou-se também a presença de tumores malignos em parentes de segundo grau de forma esporádica, tendo sido registrado câncer de pulmão em duas famílias; foi observado ainda um caso de câncer de próstata em outra. Nesta tabela, observa-se que casos múltiplos de câncer de mama ocorreram conforme a distribuição: 10 famílias (71,4%) apresentaram dois ou mais casos ao longo de duas gerações, 3 (21,4%) tiveram dois ou mais casos na mesma geração e uma referiu três casos em três gerações. Onze famílias (25,6%) referiram casos em parentes de primeiro grau do caso índice e 4 (9,3%) em familiares de segundo grau. Das famílias com história de câncer, 10 (71,4%) referiram acometimento somente em parentes de primeiro grau, 3 (21,4%) exclusivamente em parentes de 2º grau e uma família tinha casos distribuídos entre familiares de primeiro e segundo graus.

Dentre as mulheres estudadas, identificaram-se três em faixa etária abaixo de 40 anos, compreendendo as seguintes idades ao diagnóstico, 22, 30 e 38 anos, destacando-se a história familiar de câncer naquela de 38 anos (Figura 1).

Discussão

As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, uma vez que o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, numa fase tardia da doença. Abreu e Koifman [14], mostraram que os estádios III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais. O presente estudo encontrou índices ainda mais elevados, com 75,93% das pacientes com estadios III e IV. Destas, 5,56% eram mulheres com idade menor ou igual a 29 anos, o que pode ter influenciado esse valor na medida em que mulheres nessa faixa etária não tem indicação de rotina para mamografia, retardando o seu diagnóstico.

A incidência de câncer de mama em mulheres jovens varia na literatura. No

estudo de Silva [16], 22,3% das pacientes tinham menos de 40 anos. Oliveira et al [19] encontraram em seu estudo 5,5% das pacientes com idade igual ou inferior a 35 anos e destas 36,4% relataram outros casos de câncer na família. Observou-se que 7,41% (n=4/54) e 62,96% (n=34/54) das pacientes tiveram diagnóstico antes dos 29 e dos 39 anos, respectivamente. O número de pacientes com menos de 30 anos (7%) neste estudo foi menor que o do estudo de Oliveira [19], que compôs 20% dos casos de câncer nessa faixa etária.

Eisenberg [20], estudando mulheres com idade abaixo de 60 anos com carcinoma ductal infiltrante num seguimento de 60 meses no Estado do Rio de Janeiro, encontrou uma sobrevida de 55 meses, em discordância com o presente estudo. Entretanto, os dados de Eisenberg não contemplam óbitos ocorridos após o seguimento de 60 meses o que pode explicar a razão para tal diferença.

Estes resultados podem ser melhor comparados com os dados de Silva [16], que observou sobrevida média de 39,3 meses em mulheres que evoluíram para óbito por câncer de mama. É possível que a justificativa para o diagnóstico tardio em mulheres jovens seja a não recomendação do rastreamento mamográfico nessa faixa etária. Daí a importância do registro de história familiar de câncer na construção da anamnese.

Diversos trabalhos já demonstraram a relação entre câncer de mama e outros casos de câncer na família, com uma prevalência que varia de 5 a 10% dos casos de câncer [13, 9, 8, 21, 22]. Nesta pesquisa, a casuística foi elevada, com 33,33% das pacientes tendo história familiar para câncer, havendo predominância de casos esporádicos.

Em estudos que objetivam avaliar a relação entre um tipo de câncer e a história familiar para essa doença, alguns fatores de confusão podem dificultar as análises, tais como pequeno número de afetados e dificuldades de confirmação da história familiar [3]. Neste estudo, incluindo-se os casos índices, a maioria das famílias com história de câncer apresentou pelo menos dois casos de neoplasia maligna. Entretanto, a confirmação da neoplasia não foi possível na maioria dos casos, inviabilizando análise mais acurada das informações coletadas. Por outro lado, considerando-se apenas as famílias que apresentaram três ou mais casos, se obtém frequência semelhante à observada na literatura.

Vieira [9], observou que os tumores registrados nas famílias dos casos índices compreenderam: cólon e reto, de próstata, melanoma e carcinoma hepático. Neste estudo encontraram-se como tumores mais frequentes o câncer de pulmão, próstata, melanoma e carcinoma hepático.

O câncer de pulmão nestas famílias foi o mais frequente. No entanto, o forte componente ambiental na gênese dessa neoplasia [23] e a impossibilidade de investigar os hábitos de vida desses casos não permitiu inferir sua relação com câncer hereditário.

Dois casos índices chamaram atenção pelas particularidades de sua evolução.

Em uma paciente de 29 anos foi observada associação com gravidez. Segundo a paciente, surgiram nódulos na sua mama direita no sexto mês de gestação, sem a devida investigação. No puerpério, após tratamento para mastite sem resposta adequada, o diagnóstico de neoplasia maligna de mama foi firmado, porém o tumor encontrava-se disseminado à distância, evoluindo para o óbito em apenas dois meses. Este caso índice apresentou na história familiar registro de um caso de câncer de colo do útero.

O câncer de mama é o segundo tumor mais associado à gestação e a hipertrofia e o ingurgitamento da mama nesse período podem contribuir para a demora no diagnóstico. Porém, a afecção em si não encerra um prognóstico sombrio. Em uma série de 15 casos de associação de câncer de mama e gravidez encontrou-se maioria com doença localmente avançada ao diagnóstico, mas evoluindo satisfatoriamente, livre de doença [24]. Não foi encontrada na literatura relação entre câncer de mama na gestação e as síndromes de câncer hereditário.

Outra paciente, com 50 anos à época do diagnóstico de câncer de mama, apresentava história de melanoma, tendo sido tratada e evoluindo com recidiva um ano mais tarde, após o diagnóstico de câncer de mama. Seu estadió para a neoplasia de mama foi IIa, tendo evoluído para o óbito aos 52 anos, com sobrevida de 25 meses, só tendo sido comprovado acometimento linfonodal. Foi relatado um caso de câncer de pele melanoma na sua família.

Considerando que a avaliação da história da família por heredograma em câncer de mama, objetivo deste estudo permitiu identificar grupos familiares com risco elevado de câncer familiar a partir de mulheres predominantemente pardas e negras, que foram a óbito por câncer de mama, justifica-se a relevância desta estratégia com a finalidade da prevenção primária e detecção precoce na população maranhense.

REFERÊNCIAS

1. BOYLE, P, LEVIN, B. **World Cancer Report 2008**. World Health Organization, 2008. 510p.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
3. COLDITZ GA et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. **Journal of the American Medical Association**, n. 270, p. 338-343. 1993.
4. LACEY JV et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. **BMC Cancer**, n. 9, p. 84. 2009.
5. PHAROAH PD et al. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. **Int J of Cancer**, n. 71, p. 800-809, **1997**.
6. COLDITZ, GA et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. **JAMA**, n. 270, p. 338-343. 1993.
7. SLATTERY ML, KERBER, RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. **JAMA**, n. 270, p. 1602-3. 1993
8. SOUZA RM. et al. História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. **RBGO**, v. 20, p. 469-473. 1998.
9. VIEIRA RJS. **Agregação familiar de câncer de mama e ovário: estudo descritivo em amostra de famílias no Brasil**. 1999. 97p. (Mestrado), Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1999.
10. YOUNG SR et al. The prevalence of BRCA Mutations Among Young Women with Triple-Negative breast cancer. **BMC Cancer**, n. 9, p. 86. 2009.
11. KERR P, ASHWORTH A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. **Curr Biol**, n. 11, p. 668-676, **2001**.
12. ECCLES, DM. Identification of personal risk of breast cancer: genetics. **Breast Cancer Res**, n. 10 (Suppl 4), p. S12. 2008

13. AMENDOLA LCB, VIEIRA RA. contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Rev Bras Cancerol**, n. 51, p. 325-330. 2005.
14. ABREU E, KOIFMAN S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. **Rev Bras Cancerol**, n. 48, p. 113-131. 2002.
15. AZZENA A. et al. Risk factors for breast cancer. Case-control study results. **Eur. J. Gynaecol. Oncol**, n. 15, p. 386-392. 1994.
16. SILVA DF. **Câncer de mama em mulheres no Maranhão**: estudo de sobrevida no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em São Luís – MA (1998-2004). 2006. 106p. (Mestrado), Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2006.
17. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Genetic/familial high risk and assessment: breast and ovarian. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf, versão 1, 2008.
18. BRASIL. **Código Civil**. São Paulo: Ed. Saraiva, 2002.
19. OLIVEIRA OLR, CARNEIRO PCA, SALES FILHO R, OLIVEIRA DP. Câncer de mama em mulheres jovens: aspectos epidemiológicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, n. 5, p. 41-44. 1999.
20. EISENBERG ALA. **Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares**: coorte hospitalar, 1992-1996. 2004. 178p. (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2004.
21. SOUZA RM. de et al. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. **Rev Bras Mastol**, n. 8, p. 123-128. 1998
22. ROCKHILL B, WEINBERG CR, NEWMAN B. Population Attributable Fraction Estimation for Established Breast Cancer Risk Factors: Considering the Issues of High Prevalence and Unmodifiability. **Am J Epidemiol**, n. 147, p. 826-833. 1998
23. WÜNSCH-FILHO V. et al. Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. **Sao Paulo Med J**. n. 120, p. 38-44. 2002.
24. MOTTOLA JUNIOR J. et al. Câncer de Mama Associado à Gravidez: Um estudo Caso/Controle. **RBGO**, n. 24, p. 24: 585-591. 2002

Agradecimentos

Agradeço aos familiares das pacientes deste estudo, como também ao Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, habilitado em atenção oncológica, como também, ao Programa de Pós-Graduação Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão.

Tabela 1 – Distribuição das mulheres que evoluíram para óbito por câncer de mama e a relação com a história familiar e estadiamento no IMOAB. São Luís, 2000 a 2007.

Faixa etária	<i>História familiar de câncer</i>						Estadiamento					
	Não		Sim		Ignorado		II		III		IV	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
20 – 29 anos	1	3,5	2	11,0	1	14,3	1	7,7	2	7,4	1	7,1
30 – 39 anos	17	58,6	9	50,0	4	57,1	7	53,8	16	59,3	7	50,0
40 – 49 anos	9	31,0	3	16,7	2	28,6	4	30,8	6	22,2	4	28,7b
50 – 59 anos	2	6,9	3	16,7	0	0,0	1	7,7	3	11,1	1	7,1
60 anos	0	0,0	1	5,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	7,1
Total	29	100,0	18	100,0	7	100,0	13	100,0	27	100,0	14	100,0

Tabela 2 – Distribuição das mulheres assistidas no IMOAB e falecidas por câncer de mama quanto ao estágio e sua relação com a sobrevida. 2000 a 2007. São Luís – MA. n = 54.

Estadio	Sobrevida (meses)										Total
	1- 12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-156	157-240	
II	2	5	1	3	0	0	0	0	1	1	13
III	6	12	1	3	0	2	2	1	0	0	27
IV	12	0	0	1	0	1	0	0	0	0	14
Total	20	17	2	7	0	3	2	1	1	1	54

Heredograma da família da paciente REM

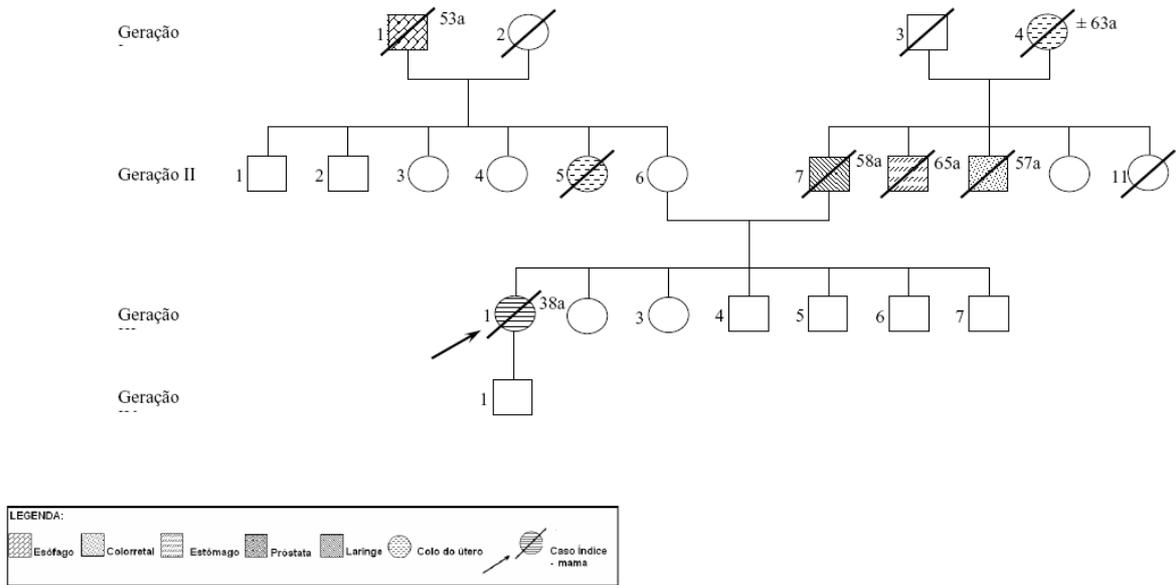


Figura 1 – Heredograma de uma mulher falecida por câncer de mama, estadiamento III b, sobrevida global de 12 meses, apresentando parentes de 1º grau com tumores de colo de útero, próstata, colorretal, estômago e laringe e de 2º grau com tumores de esôfago e colo do útero.

APÊNDICE D – Normas para publicação do artigo científico

Human Heredit

International Journal of
Human and Medical Genetics

Submission
Conditions
Short Communications
Arrangement
Color Illustrations
References
Digital Object Identifier (DOI)
Nomenclature, Abbreviations, Symbols
Page Charges
Proofs
Reprints

Submission

Only original papers written in English are considered and should be submitted using the online submission website

Online Manuscript Submission

If you have any questions, please contact the editorial office:

katherine.montague@rockefeller.edu

Katherine Montague
Editorial Administrator
The Rockefeller University
1230 York Avenue, Box 192
New York, NY 10021 (USA)

Conditions

Human Heredit' publishes papers reporting on original investigations in the field of human and medical genetics.

The journal will consider original papers and short communications as well as articles for the section 'Methodological Issues'. This section is intended for reports of a more technical nature. They need not in principle represent original research but may explain unusually difficult or little known problems, for example in segregation or linkage analysis.

All manuscripts are subject to editorial review. Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Submission of an article for publication implies the transfer of the copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the permanent property of

‘Human Heredity’ and may not be reproduced by any means, in whole or in part, without the written consent of the publisher. It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

Short Communications

Communications not exceeding 2 printed pages will usually appear in print within 3 to 5 months.

Arrangement

Title page: The first page of each paper should indicate the title, the authors’ names, the institute where the work was conducted, and a short title for use as running head.

Full address: The exact postal address of the corresponding author complete with postal code must be given at the bottom of the title page. Please also supply phone and fax numbers, as well as e-mail address.

Key words: For indexing purposes, a list of 3–10 key words in English is essential.

Abstract: Each paper needs an abstract of up to 200 words structured with subheadings as follows: Objective(s), Methods, Results, Conclusion(s).

Footnotes: Avoid footnotes. When essential, they are numbered consecutively and typed at the appropriate foot of the page.

Tables and illustrations: Tables and illustrations (both numbered in Arabic numerals) should be prepared on separate sheets. Tables require a heading and figures a legend, also prepared on a separate sheet. For the reproduction of illustrations, only good drawings and original photographs can be accepted; negatives or photocopies cannot be used. Due to technical reasons, figures with a screen background should not be submitted. When possible, group several illustrations on one block for reproduction (max. size 180 x 223 mm) or provide crop marks. On the back of each illustration, indicate its number, the author's name, and ‘top’ with a soft pencil. Electronically submitted b/w half-tone and color illustrations must have a final resolution of 300 dpi after scaling, line drawings one of 800-1200 dpi.

Color Illustrations

Online edition: Color illustrations are reproduced free of charge. In the print version, the illustrations are reproduced in black and white. Please avoid referring to the colors in the text and figure legends.

Print edition: Up to 6 color illustrations per page can be integrated within the text at CHF 760.00 per page.

References

In the text identify references by Arabic numerals [in square brackets]. Material submitted for publication but not yet accepted should be noted as ‘unpublished data’ and not be included in the reference list. The list of references should include only those publications which are cited in the text. Do not alphabetize; number references in the order in which they are first mentioned in the text. The surnames of all authors followed by initials should be given. There should be no punctuation other than a comma to separate the authors. Preferably, please cite all authors. Abbreviate journal names according to the Index Medicus system. (Also see International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts

submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–315 www.icmje.org)

Examples

(a) *Papers published in periodicals*: Sun J, Koto H, Chung KF: Interaction of ozone and allergen challenges on bronchial responsiveness and inflammation in sensitised guinea pigs. Int Arch Allergy Immunol 1997;112:191–195.

(b) *Papers published only with DOI numbers*: Theoharides TC, Boucher W, Spear K: Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. Int Arch Allergy Immunol DOI: 10.1159/000063858.

(c) *Monographs*: Matthews DE, Farewell VT: Using and Understanding Medical Statistics, ed 3, revised. Basel, Karger, 1996.

(d) *Edited books*: Parren PWHI, Burton DR: Antibodies against HIV-1 from phage display libraries: Mapping of an immune response and progress towards antiviral immunotherapy; in Capra JD (ed): Antibody Engineering. Chem Immunol. Basel, Karger, 1997, vol 65, pp 18–56.

Reference Management Software: Use of EndNote is recommended for easy management and formatting of citations and reference lists.

Digital Object Identifier (DOI)

S. Karger Publishers supports DOIs as unique identifiers for articles. A DOI number will be printed on the title page of each article. DOIs can be useful in the future for identifying and citing articles published online without volume or issue information. More information can be found at www.doi.org

Nomenclature, Abbreviations and Symbols

Authors should use HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)-approved gene symbols for human genes. Please see www.genenames.org. Symbols for human genes not included in the above database should be obtained prior to manuscript submission from:

HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC)
European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI)
Wellcome Trust Genome Campus
Hinxton, Cambridgeshire
CB10 1SA, UK
Fax +44 (0)1223 494 468
hgnc@genenames.org

Authors should use SI units and follow the guidelines for abbreviation and symbols of the IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. See Eur J Biochem 1970;15:203–208, corrected 1972;25:1, and for bases in nucleic acid sequences, Eur J Biochem 1985;150:1–5.

All nonstandard abbreviations used in the text should be defined immediately before the first such abbreviation.

For the mouse, see Lyon MF, Searle AG: Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse. London, Oxford University Press, 1989.

*Author's Choice*TM

With this option the author can choose to make his/her article freely available online against a one-time fee of CHF 950.00. This fee is independent of any standard charges for supplementary pages, color images etc. which may apply. More information can be found at www.karger.com/authors_choice.

Does your funding agency/institute require you to deposit your article in an institutional archive (e.g. PubMedCentral)? You will be pleased to hear that Karger journals are fully geared up for this requirement. All you have to do is opt for open access publication of your article through Karger's Author's ChoiceTM. Karger will also take care of the immediate deposit in the PubMedCentral archive and what's more, not of the manuscript, but of the final, published article. The article will also be available with open access right away, and not just after 12 months. The cost of Author's ChoiceTM is a permissible cost in your grant, so please take care to budget for it.

Does your funding agency/institute require you to deposit your article in an institutional archive (e.g. PubMedCentral)? You will be pleased to hear that Karger journals are fully geared up for this requirement. All you have to do is opt for open access publication of your article through Karger's Author's ChoiceTM. Karger will also take care of the immediate deposit in the PubMedCentral archive and what's more, not of the manuscript, but of the final, published article. The article will also be available with open access right away, and not just after 12 months. The cost of Author's ChoiceTM is a permissible cost in your grant, so please take care to budget for it.

Page Charges

There is a page charge of CHF 55.00 per page (including tables, illustrations and references). One printed page is equal to approximately 3 manuscript pages.

Proofs

Unless indicated otherwise, proofs are sent to the first named author and should be returned with the least possible delay. Alterations made in proofs, other than the correction of printer's errors, are charged to the author. No page proofs are supplied.

Reprints

Order forms and a price list are sent with the proofs. Orders submitted after the issue is printed are subject to considerably higher prices.

APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado (a) a participar, como voluntário (a), desta pesquisa, a qual tem a finalidade de definir grupo com maior probabilidade para desenvolvimento de câncer familiar através do estudo de parentes de mulheres com câncer de mama para identificar a distribuição de tumores malignos segundo a idade, diagnóstico de câncer de mama e de outras locais de acometimento ao longo de duas gerações. Objetiva-se estudar o câncer familiar, a partir de grupos populacionais com risco elevado e suas implicações no diagnóstico precoce e no tratamento. Será construído o heredograma, por meio de entrevista, incluindo duas gerações a partir dos casos índices de parentes de pacientes que foram a óbito por câncer de mama. A determinação de risco individual para câncer de mama será feita através de amostras de sangue de duas primeiras famílias contatadas nesta pesquisa, nas quais serão estudados os marcadores genéticos. Os benefícios desta pesquisa será facilitar a implantação do aconselhamento genético a partir de parentes falecidos por câncer de mama. Será utilizado um roteiro de entrevista semi-estruturado no qual os dados serão colhidos e anotados pela pesquisadora. Essa pesquisa não colocará sua vida em risco nem expõe sua imagem, pois seu nome será mantido em sigilo. Você poderá ter acesso aos responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. É garantida liberdade de retirada do consentimento deixando assim de participar sem qualquer prejuízo a continuidade do trabalho. As informações obtidas serão analisadas, não sendo divulgada a sua identificação; você terá o direito de ser informado dos resultados os quais sejam dos conhecimentos do pesquisador. Não haverá despesas para o participante em qualquer fase do estudo. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, ficando claro quais são os propósitos do estudo, os procedimentos realizados, a garantia de confidencialidade e de esclarecimento permanente. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente a participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidade, perdas ou prejuízos

de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.
Em caso de dúvidas, você pode procurar o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

LOCAL E DATA:

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO RESPONSÁVEL (menor de 21 anos):

(Nome por extenso)

(Assinatura)

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº. **050/08**

Pesquisador(a) Responsável: **Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento**

Equipe executora: **Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento e Maria Hilda Araújo Ribeiro**

Tipo de Pesquisa: **Projeto de Mestrado Materno Infantil**

Registro do CEP: **362/07** Processo Nº. **33104-1892/2007**

Instituição onde será desenvolvido: **Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello**

Grupo: **III**

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **15.02.2008** o processo Nº. **33104-1892/2007**, referente ao projeto de pesquisa: **"Agregação familiar de câncer de mama em São Luís-Maranhão"**, cujo objetivo geral é **"Estudar o câncer familiar, a partir de grupos populacionais com risco elevado e suas implantações no diagnósticos precoce e no tratamento"**.

Estando bem fundamentado, tendo importância social e atendendo aos princípios da ética em pesquisa envolvendo seres humanos, o protocolo é considerado **APROVADO**.

Lembramos a V.S^a que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, e deve receber uma cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 18/03/2009, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD ROM.

Obs: Este parecer se refere só à forma como o projeto dessa pesquisa desenhado e foi protocolado junto ao CEP, não dando nenhum respaldo à pesquisa para fins de publicação ou apresentação em congresso, bancas ou outros eventos científicos. Para isto, o pesquisador deve solicitar o Parecer Consubstanciado Aprovando Relatório de Pesquisa ou o Parecer Consubstanciado Aprovando a finalização da Pesquisa.

São Luís, MA, 18 de março de 2008.

Wildoberto Batista Gurgel
Filósofo

Coordenador do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est