

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER EM
UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

Fernanda Lenara Roth

Orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani

Dissertação de Mestrado

2007

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER EM
UM ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

Fernanda Lenara Roth

Orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani

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

Porto Alegre, Brasil

2007

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Fundação Susan G Komen for the Cure, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e FIPE-HCPA.

**“Há homens que lutam um dia, e são bons;
Há outros que lutam um ano e são melhores;
Há aqueles que lutam muitos anos, e são muito bons;
Porém há os que lutam toda a vida. Estes são os imprescindíveis.”**

Bertold Brecht

Dedico essa Dissertação de Mestrado às pacientes e suas famílias que depositaram confiança em meu trabalho, que foram essenciais à realização do presente estudo e que todos os dias nos forneceram lições de coragem, resignação, amor, paciência e humildade. São elas as principais agentes deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, aos meus pais que, pelo seu exemplo de integridade e amor, mostraram-me os princípios da vida e da perseverança.

A minha irmã Daniela por seu companheirismo, carinho, apoio e dedicação, sobretudo às atividades que realiza no atendimento de seus pequenos pacientes.

Ao meu marido Renato por seu amor, paciência, carinho e parceria em tantos momentos.

A minha avó Maria de Lourdes, a quem devo o exemplo de fé e disposição diante da vida.

Ao Professor Dr. Roberto Giugliani, orientador e estimulador do meu crescimento profissional e científico.

À Professora Dra. Patrícia Ashton-Prolla que sempre me honrou com sua confiança, por ser uma profissional exemplar, pessoa a quem devo muito pelo conhecimento, orientação, incentivo, carinho e apoio incondicional para a realização deste trabalho.

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

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

À equipe da Secretaria do Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas pelas atividades de apoio e orientação à realização das disciplinas.

A todos os professores e médicos contratados do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de quem me apropriei dos melhores exemplos de ética e conhecimento científico, desde a formação em residência médica até à conclusão do curso de Pós-Graduação.

Aos colegas e amigos do Núcleo Mama Porto Alegre pelo apoio à realização deste projeto, em especial aos exemplos de excelência profissional de Karen Barboza de Pereira, Diego Pasetto e Suzana Mayer Moreira, a quem admiro pela competência e dedicação às atividades que desempenham.

Ao Dr. Paulo Recena Grassi e sua equipe pelas consultas aos dados diagnósticos presentes no Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre.

Às amigas Ingrid P. Ewald e Fernanda M. Freitag pelo companheirismo, amizade, disposição e prontidão para ajudar.

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

RESUMO

Nas últimas décadas, o Brasil vem passando por profundas mudanças sociais e econômicas, com melhorias das condições sanitárias, declínio da taxa de natalidade e aumento na expectativa de vida da população. Neste contexto, o câncer emergiu como importante problema de saúde pública. Estimativas realizadas pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer) para o ano de 2008 indicam o surgimento de 466.730 casos novos de câncer no Brasil. O câncer de pele não-melanoma será o tipo mais incidente, seguido pelos tumores de mama, próstata, pulmão, colorretal, estômago e colo de útero. As elevadas taxas de incidência e mortalidade associadas à ocorrência do câncer de mama, por exemplo, sobretudo no Rio Grande do Sul, apontam para a necessidade de ações abrangentes para o controle do câncer nos mais diversos níveis de atuação. Embora existam muitos fatores de risco reconhecidamente associados ao desenvolvimento do câncer, a história familiar de câncer é significativamente um dos mais relevantes. No entanto, existem muito poucos estudos que investiguem a história familiar de câncer, notadamente, a história familiar de câncer em familiares de primeiro grau, em nível populacional.

O presente estudo objetivou determinar a prevalência e a consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau em uma amostra de mulheres de base populacional do sul do Brasil. Adicionalmente, foram realizadas verificações dos diagnósticos relatados, por meio de avaliações de documentos comprobatórios (laudos anátomo-patológicos ou laudos médicos) em um subgrupo dessa amostra.

A prevalência da história relatada de câncer em familiares de primeiro grau, observada em 8.881 mulheres, atendidas em unidades do Programa Saúde da Família (PSF), das regiões Centro-Sul, Extremo-Sul e do Arquipélago (ilhas) de Porto Alegre foi de 25,04%. Houve concordância satisfatória entre o relato inicial da história de câncer em familiares de primeiro grau e as informações fornecidas posteriormente nas entrevistas com realização de heredogramas (coeficiente Kappa: 0,76; $p < 0,05$; n: 1797 mulheres). As inconsistências do relato não estavam associadas aos baixos níveis educacionais da amostra (qui-quadrado: 2,027; $p: 0,363$). Em relação à verificação de documentos comprobatórios na amostra avaliada, a consistência da localização topográfica do tumor foi evidenciada em 79,01% dos casos e a consistência da idade relatada ao diagnóstico em 92,64%.

O presente estudo caracterizou-se como uma das primeiras investigações sistemáticas em relação à prevalência e consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau em nosso estado. Com base nos resultados encontrados, acredita-se que a coleta sistemática da história familiar de câncer, em nível de atendimento primário poderia configurar-se como um adequado recurso de identificação de indivíduos em situação de risco para o desenvolvimento de câncer.

LISTA DE ABREVIATURAS

AG	- Aconselhamento Genético
AT	- Ataxia Telangiectasia
CASH	- <i>Cancer and Steroid Hormone Study</i>
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
HBCC	- <i>Hereditary Breast and Colon Cancer</i>
HDGC	- <i>Hereditary Diffuse Gastric Cancer</i>
HPV	- <i>Human Papilloma Virus</i>
IC	- Intervalo de confiança
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LFL	- Li Fraumeni- <i>like</i>
Orl	- Tumor Otorrinolaringológico
PARP-1	- Poli (ADP-ribose) polimerase
PIB	- Produto Interno Bruto
Pró-Onco	- Programa de Oncologia
PSF	- Programa de Saúde da Família
PUCRS	- Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RCBP	- Registros de Câncer de Base Populacional
RCV	- Risco Cumulativo Vital
RHC	- Registro Hospitalar de Câncer
RJ	- Estado do Rio de Janeiro
RS	- Estado do Rio Grande do Sul
SLF	- Síndrome Li-Fraumeri
SPJ	- Síndrome Peutz-jeghers
SNC	- Sistema Nervoso Central
SUS	- Sistema Único de Saúde
UFRGS	- Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UICC	- União Internacional Contra o Câncer
USPSTF	- <i>United States Preventive Services Task</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Mapa de Porto Alegre com destaque para as 18 unidades do Programa Saúde da Família (PSF) incluídas no presente estudo.....	23
Figura 2 –	Classificação dos familiares quanto ao grau de parentesco em relação ao probando.....	45
Figura 3 –	Familiar de 1º Grau com Câncer (n = 8881).....	101
Figura 4 –	Gênero dos familiares afetados (n = 2822).....	101
Figura 5 –	Distribuição por familiar de primeiro grau afetado.....	102
Figura 6 –	Escolaridade dos pacientes atendidos por categoria (%): faixa etária de 15 – 39 anos.....	103
Figura 7 –	Escolaridade dos pacientes atendidos por categoria (%): faixa etária de 40 - 69 anos.....	104
Figura 8 –	Escolaridade dos pacientes atendidos por categoria (%): faixa etária de 70 - 99 anos.....	105
Figura 9 –	Consistência da história familiar quanto ao tipo de câncer. Amostra total.....	106
Figura 10 –	Consistência da história familiar quanto à idade ao diagnóstico. Amostra total.....	106
Figura 11 –	Documentos comprobatórios coletados. Amostra geral.....	107
Figura 12 –	Tumores consistentes em relação ao tipo de câncer relatado. Amostra geral.....	107
Figura 13 –	Consistência em relação ao tipo de câncer relatado. Familiares de primeiro grau.....	108
Figura 14 –	Consistência da história familiar quanto à idade ao diagnóstico. Familiares de primeiro grau.....	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síndromes de predisposição hereditária ao câncer, genes envolvidos e tumores associados.....	39
Tabela 2 – Fatores de risco para câncer de mama.....	45
Tabela 3 – Percentual de entrevistados que referiram ter pelo menos um caso de câncer entre os familiares (pais, irmãos ou avós) na população de estudo de 15 anos ou mais, em 18 cidades brasileiras, 2002 – 2005.....	48
Tabela 4 - Distribuição das pacientes incluídas no estudo por unidade de Programa da Saúde da Família (PSF).....	109
Tabela 5 - Tumores mais freqüentes nos familiares de 1º grau e idade média ao diagnóstico sexo feminino.....	109
Tabela 6 - Tumores mais freqüentes nos familiares de 1º grau e idade média ao diagnóstico sexo masculino.....	110
Tabela 7 – Escolaridade da amostra geral.....	110
Tabela 8 – Distribuição da amostra estudada por escolaridade.....	110
Tabela 9 – Escolaridade <i>versus</i> consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau obtida em dois momentos: Unidade Básica de Saúde e Avaliação do Risco Genético (Análise 1).....	111
Tabela 10 – Escolaridade <i>versus</i> consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau obtida em dois momentos: Unidade Básica de Saúde e Avaliação do Risco Genético (Análise 2).....	111
Tabela 11 – Intervalo médio de tempo transcorrido entre o primeiro e o segundo relato da história familiar de câncer.....	111
Tabela 12 – Distribuição de inconsistências quanto ao diagnóstico de câncer - amostra geral.....	112
Tabela 13 – Distribuição dos tumores inconsistentes quanto ao relato de tipo de câncer - amostra geral.....	112

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 HISTÓRICO E IMPORTÂNCIA	20
2.1.1 Dados demográficos.....	20
2.1.2 Atendimento de saúde pública no Brasil	23
2.1.3 Serviços de Genética no Brasil	25
2.1.4 Histórico do controle de câncer no Brasil	27
2.1.5 Câncer no Brasil e no Rio Grande do Sul.....	29
2.1.6 Câncer de mama no Brasil e no Rio Grande do Sul.....	30
2.1.7 Etiologia do câncer.....	32
2.2 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO	33
2.2.1 Características gerais.....	33
2.2.2 Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama.....	35
2.2.2.1 Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC).....	35
2.2.2.2 Síndrome de Li-Fraumeni e Síndrome de Li-Fraumeni <i>like</i> (SLF/SLFL).....	36
2.2.2.3 Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Câncer Colo-retal (HBOC).....	36
2.2.2.4 Síndrome de Cowden.....	37
2.2.2.5 Ataxia Telangiectasia	37
2.2.2.6 Síndrome de Peutz-Jeghers.....	38
2.2.2.7 Síndrome de Saethre-Chotzen.....	38
2.2.2.8 Câncer Gástrico Hereditário e Câncer de Mama Lobular.....	38
2.3 ASPECTOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO	39
2.3.1 Considerações gerais.....	39
2.3.2 Aconselhamento genético no câncer de mama hereditário.....	40

2.3.3 Quando encaminhar uma família para aconselhamento genético e avaliação do risco para câncer de mama hereditário?	41
2.4 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA	42
2.4.1 Aspectos gerais	42
2.5 HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER	43
2.5.1 Importância e características gerais	43
2.5.2 Consistência e acurácia da informação na história familiar de câncer	49
2.6.1 Histórico	52
2.7 PESQUISA EM CÂNCER NO BRASIL	53
2.7.1 Política nacional de atenção oncológica	53
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	56
3.1 JUSTIFICATIVA	56
3.2 OBJETIVOS	57
3.2.1 Geral	57
3.2.2 Específicos	57
4 REFERÊNCIAS	58
5 ARTIGO CIENTÍFICO	67
CONSISTENCY OF SELF-REPORTED FIRST-DEGREE FAMILY HISTORY OF CANCER IN A POPULATION-BASED STUDY	67
ABSTRACT	68
INTRODUCTION	69
MATERIALS AND METHODS	72
RESULTS	75
DISCUSSION	80
CONCLUSIONS	84
ACKNOWLEDGEMENTS	84
REFERENCES	86
6 CONSIDERAÇÕES GERAIS	90
6.1 PREVALÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	90
6.2 CARACTERÍSTICAS DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	91
6.3 ESCOLARIDADE DA AMOSTRA	93
6.4 CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER NOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU	94
6.5 CONSISTÊNCIA DO RELATO DE CÂNCER EM FAMILIARES ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS	95
6.6 CONSISTÊNCIA DO RELATO DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS	95
6.7 INCONSISTÊNCIAS NO RELATO DA HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS	96
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	97

7.1	EM RELAÇÃO AO OBJETIVO GERAL: “DETERMINAR A PREVALÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU EM UMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL DO SUL DO BRASIL”	97
7.2	EM RELAÇÃO AO PRIMEIRO OBJETIVO ESPECÍFICO: “DETERMINAR A CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU EM UMA AMOSTRA DE MULHERES COM E SEM RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA NO SUL DO BRASIL”	97
7.3	EM RELAÇÃO AO SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO: “VERIFICAR A CONSISTÊNCIA DO DIAGNÓSTICO RELATADO NA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU NUMA AMOSTRA DE MULHERES COM RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA NO SUL DO BRASIL”	98
7.4	CONCLUSÃO FINAL.....	98
	ANEXOS 1.....	101
	ANEXOS 2	113

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o Brasil passou por profundas mudanças sociais e econômicas. O panorama criado por essas modificações deu origem a um novo contexto socioeconômico, no qual o câncer emergiu como um importante problema de saúde pública. Registra-se uma progressiva incidência de tumores que mostram uma sobreposição entre as neoplasias normalmente associadas à pobreza (estômago, útero, fígado e cavidade oral) e os tumores de maior prevalência em países desenvolvidos (câncer de mama, próstata, pulmão e cólon)^{1,2}.

Em relação aos tumores associados à pobreza, destacam-se os fatores ambientais como agentes causais como, por exemplo, o consumo de álcool e tabaco (nos casos de câncer na cavidade oral, laringe e faringe) e a infecção por HPV (*Human Papilloma Virus*) no caso do câncer de colo uterino (a incidência deste tumor nas regiões Norte e Nordeste é considerada uma das mais elevadas do mundo)⁴. Os tipos mais prevalentes de câncer nos países desenvolvidos estão associados principalmente a fatores da dieta, tabaco, falta de exercício físico e exposição a uma ampla gama de fatores de risco^{3,4}.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Constitui um grave problema de saúde pública em todos os países pela alta incidência, morbi-mortalidade e elevado custo de tratamento. Estudos epidemiológicos indicam aumento de sua ocorrência tanto nos países desenvolvidos quanto nas regiões em desenvolvimento. Nos países ocidentais, encontra-se entre uma das principais causas de morte em mulheres⁴.

No Brasil, o câncer de mama também é a neoplasia associada ao maior número de mortes em mulheres. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil, elaborada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), estão

estimados para o ano de 2008, 49.400 novos casos de câncer de mama em mulheres brasileiras. O risco estimado para o ano de 2008 é de 51 casos para cada 100 mil mulheres ⁴. O câncer de mama apresenta maior incidência e mortalidade em estados considerados economicamente mais desenvolvidos do Brasil, em especial nas regiões Sul e Sudeste. Na região Sul, o risco estimado para o ano de 2008 é de 67 casos/100.000 mulheres e na região Sudeste, 68 casos/100.000 mulheres ⁴. Observa-se uma tendência ao aumento da mortalidade por câncer de mama nos três estados da região sul do Brasil ⁵. No RS, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres de todas as idades, inclusive nas mulheres jovens (30-49 anos). Nesse estado, as estimativas para as taxas de incidência (2006) e mortalidade (2004) por câncer de mama foram de 88.8 e 17.9 por 100.000 indivíduos, respectivamente, enquanto que as taxas nacionais estimadas de incidência e mortalidade referentes aos mesmos períodos foram, respectivamente, 51.7 e 10.6/100.000 indivíduos ^{4,6}. Estes dados evidenciam a necessidade de discussão de grandes investimentos em ações de promoção de saúde tanto na identificação quanto na possível modificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama nessa região ⁷.

Durante as últimas décadas houve um maior esclarecimento em relação à etiologia e à patologia do câncer. A maioria dos processos neoplásicos malignos decorre de complexas interações entre o ambiente e a constituição genética do indivíduo. Do total de casos de câncer de mama diagnosticados a cada ano, estima-se que até 10% sejam hereditários, isto é, causados predominantemente por uma alteração genética herdada que confere a seu portador um risco de câncer significativamente maior que o da população geral. A identificação de indivíduos em risco para o câncer hereditário é importante, uma vez que os afetados apresentam

risco cumulativo vital muito superior ao da população para vários tipos de câncer, e os familiares de um indivíduo afetado podem também estar predispostos ao desenvolvimento de tumores⁸.

Embora exista uma grande preocupação com a alta prevalência do câncer de mama no Rio Grande do Sul, e freqüentemente seja feita uma alusão à influência de “algum fator genético” para o risco desse tipo de câncer nessa população, nenhuma investigação sistemática populacional conhecida da história de câncer em familiares de primeiro grau foi realizada até hoje no RS. A importância da informação sobre a história familiar dos pacientes resulta de seu papel como fator de risco para várias doenças em geral, notadamente o câncer^{7,9}.

Nesse contexto, o trabalho aqui apresentado propõe-se a estudar a prevalência e a consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau, em uma amostra da população de mulheres de Porto Alegre, participantes de uma coorte delineada para promover a saúde da mama, que inclui em seus objetivos a identificação e a caracterização de fatores de risco para o câncer de mama.

A história familiar positiva é reconhecida como um dos fatores de risco mais relevantes para estimar o risco pessoal de desenvolver câncer¹⁰. A prevalência da história de câncer em familiares de primeiro grau, em um estudo de base populacional realizado no EUA, foi estimada em 24% para indivíduos brancos e 16% para indivíduos negros, podendo variar de acordo com o tipo de câncer¹¹. Para os casos de câncer de mama, por exemplo, a prevalência de história familiar foi de 7,74%¹¹. Outros autores descrevem a prevalência de história de câncer de mama em familiares de primeiro grau variando entre 5 a 22%¹². Na prática clínica, a história familiar de câncer é uma informação vital. A presença de câncer em familiares de primeiro grau aumenta o risco pessoal de câncer de 2 a 4 vezes para

vários tipos de tumores. Evidencia-se um risco relativo de 2,1 (IC 2,0-2,2; 95%) para câncer de mama e risco relativo de 3,1 (IC 2,6-3,7; 95%) para câncer de ovário em mulheres com familiares de primeiro grau afetadas por estes tumores ¹¹. A magnitude da estimativa de risco é reduzida quando os familiares afetados são de segundo ou terceiro graus ¹⁰.

Contudo, a maioria dos estudos sobre história familiar de câncer não apresenta base populacional. Na região Sul, há poucos dados disponíveis em relação à história familiar de câncer em geral, notadamente em parentes de primeiro grau. Apesar da importância da história familiar de câncer, essa informação não é suficientemente e rotineiramente coletada por profissionais da saúde, exceto aqueles que trabalham diretamente com aconselhamento genético ¹³. Além disso, a informação da história familiar de câncer necessita ser o mais consistente possível. A consistência do relato da história de câncer em familiares de primeiro grau é fundamental na estratificação do risco para o desenvolvimento de tumores, o que, por sua vez, determina a recomendação das intervenções preventivas necessárias para o paciente e sua família ¹.

A crescente disponibilidade de realização de testes de investigação molecular e da prática do aconselhamento genético para familiares em risco de câncer corrobora o papel fundamental do conhecimento da história familiar de câncer e da verificação da consistência dessa informação na prática clínica diária ¹⁴.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO E IMPORTÂNCIA

2.1.1 Dados demográficos

A maioria dos países que formam a América Latina caracteriza-se por apresentar renda *per capita* anual de baixa à média, embora alguns deles possuam indicadores de saúde pública semelhantes aos padrões observados em países desenvolvidos¹⁵. A população latino-americana tem uma enorme diversidade étnica e cultural, determinada por sua história e por diferentes graus de miscigenação entre populações nativas e imigrantes. O crescimento populacional permanece ascendente, devido ao declínio nos índices de mortalidade e aumento da expectativa de vida.

O Brasil é o maior e mais populoso país do continente latino-americano, sendo dividido em 26 estados, os quais são agrupados em cinco grandes regiões, com um total de 160 milhões de habitantes. A renda *per capita* anual média está em torno de R\$ 9.200,00. Cerca de metade do rendimento do país é distribuído entre os 10% da população com maior concentração de bens. A taxa de mortalidade infantil é de 42 para cada 1000 recém-nascidos vivos, podendo variar de 6 a 150 em algumas áreas. O índice de alfabetização situa-se em torno de 83% da população.

O estado do Rio Grande de Sul (RS) tem uma área de 281.734 km² e uma população de aproximadamente 10 milhões de habitantes. Em torno de 82% da população residem em áreas urbanas, 93,5% são alfabetizados e a renda *per capita* média anual é de R\$ 6.600,00. A expectativa de vida é, em média, 73,4 anos, e a

taxa de mortalidade infantil situa-se em torno de 15 para cada 1000 recém-nascidos vivos. A população do RS é heterogênea e recebeu grande influência de imigrantes europeus, sendo que a descendência européia registrada nesse Estado é provavelmente uma das maiores do país ^{16,17}.

Porto Alegre (capital do RS) possui uma área de 496.1 km², distribuída entre a parte continental de 452.7 km² e um conjunto de ilhas de 43.4 km². Os indicadores de desenvolvimento humano e condições de vida da cidade de Porto Alegre, nas avaliações realizadas pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, em 1998 e 2003, situaram-se em patamar elevado entre as grandes metrópoles brasileiras. No período 1991-2000, a taxa de mortalidade infantil decresceu 14.5%, chegando a 18.1 no ano de 2000. Durante a década de 1990, a expectativa de vida dos porto-alegrenses aumentou em 1.6 anos, alcançando 71.5 anos em 2000, sendo similar à dos países de alta renda. A taxa de alfabetização de pessoas com idade igual ou superior a 15 anos, que já era considerada uma das mais elevadas entre as capitais brasileiras, aumentou de 95.1% em 1991 para 96.5% em 2000, correspondendo à de países considerados de elevado desenvolvimento humano. Em relação aos serviços urbanos básicos, o percentual de domicílios urbanos que possuem água encanada cresceu de 95.7% em 1991 para 97.8% em 2000, ao passo que a coleta de lixo, passou a abranger 99.3% das residências em 2000. No período mencionado (1991-2000), a renda *per capita* mensal média dos porto-alegrenses, que era de R\$ 525,20 passou a R\$ 709,90, representando um crescimento de 35.2%. No entanto, a pobreza absoluta, que atingia 11% das pessoas em 1991, aumentou 2.8%, enquanto que a indigência, que atingia 3.2% das pessoas em 1991, passou a 4.3% em 2000 ¹⁸.

No entanto, observar uma metrópole através de seus valores médios tende a minimizar o conhecimento dos diferenciais existentes nas condições de vida da população, podendo não apresentar com clareza a situação dos extremos e suas características.

O presente trabalho incluiu pacientes do sexo feminino atendidas em 18 unidades do Programa Saúde da Família (PSF), situadas nas regiões Centro-Sul, Sul, Extremo-Sul e do Arquipélago (ilhas) de Porto Alegre (Figura 1). Em conjunto, essas áreas concentram 55.7% do total da população da cidade e apresentam imensa variação em relação às médias de dados demográficos delineados para a capital. As regiões das ilhas, por exemplo, apresentam o segundo maior coeficiente de mortalidade infantil da cidade (20.4/1000 nascidos vivos). Em relação ao nível de Ensino Médio, destaca-se a região Centro-Sul, na qual apenas 18.8% da população de 15 a 17 anos está regularmente matriculada na escola. No que se refere às condições habitacionais nessas regiões, encontram-se aí as piores situações quanto ao abastecimento de água, saneamento básico e recolhimento de lixo. Destaca-se ainda a região que compreende, dentre outros, o bairro Restinga o qual apresenta um dos piores indicadores sociais de Porto Alegre, com uma combinação de situações adversas, como por exemplo: insuficiência de renda, baixa escolaridade e precariedade habitacional ¹⁸. Os resultados de um estudo realizado pela UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) e pela PUCRS (Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul) corroboram estes dados, apontando a Restinga como a região da cidade que apresenta as maiores carências e o maior nível de pobreza da população de Porto Alegre ¹⁹ (Figura 1).

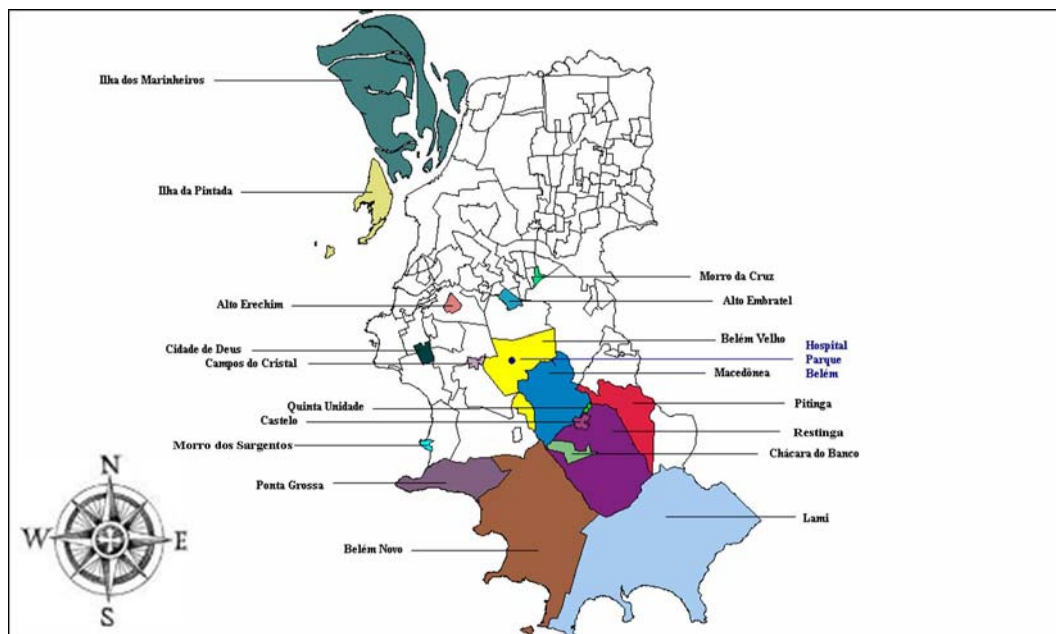


Figura 1 - Mapa de Porto Alegre com destaque para as regiões das 18 unidades do Programa Saúde da Família (PSF) incluídas no presente estudo.

2.1.2 Atendimento de saúde pública no Brasil

Nas últimas décadas, o Brasil vem passando por profundas mudanças sociais e econômicas que incluem, entre outras, o declínio na taxa de natalidade e mortalidade, a intensa industrialização e o subsequente processo de urbanização, levando ao êxodo rural e a profundas alterações na estrutura familiar. Houve aumento na renda devido à entrada da mulher no mercado de trabalho, melhorias nas condições sanitárias, com diminuição da mortalidade ocasionada por doenças infecciosas e aumento na expectativa de vida. O panorama criado por essas modificações deu origem a um novo contexto socioeconômico no Brasil, onde o câncer emergiu como um importante problema de saúde pública²⁰⁻²³.

Agrega-se à importância epidemiológica destas doenças o alto custo gerado pelo seu tratamento, principalmente quando o diagnóstico é feito em estágios avançados, o qual se reflete tanto no orçamento social quanto pessoal. Os custos do

tratamento do câncer incluem gastos com testes diagnósticos, hospitais, médicos, medicamentos (nos quais está embutido o preço da pesquisa clínica e pré-clínica, patentes e divulgação do produto no mercado), entre outros ²⁴.

Sendo o câncer uma doença predominantemente diagnosticada na idade adulta e dada a transição epidemiológica e demográfica observada no país, a incidência das neoplasias tenderá a aumentar ainda mais ²⁴. Nesse contexto, e considerando os elevados custos agregados ao tratamento de indivíduos com câncer, destaca-se a importância da criação de programas de rastreamento populacional e prevenção, que favoreçam a detecção do câncer em estágios iniciais, nos quais há, inclusive, chance de cura para alguns tumores ^{25,26}.

Nesse panorama de otimização do atendimento à saúde em um novo modelo social e econômico, deve ser ressaltada a importância da educação da comunidade. Precisa-se educar a população em relação aos benefícios da prevenção, propagando a idéia de que o câncer nem sempre é fatal, principalmente se diagnosticado precocemente. No entanto, como freqüentemente a detecção ainda se dá em estágios avançados, fator associado a um mau prognóstico e alta mortalidade, cria-se a percepção de que o câncer sempre tem desfecho fatal, potencializando-se o medo do diagnóstico e da procura por ajuda especializada ⁴.

No caso do câncer de mama, o conhecimento de que muitas mulheres podem obter a cura da doença estimula a busca por prevenção e detecção precoces, resultando assim na diminuição da taxa de mortalidade ²⁵. O sucesso de um programa de rastreamento depende não somente da disponibilidade de infraestrutura como também do engajamento do paciente e do médico. A falta de hábito de procurar atendimento preventivo e a rotulação de “desnecessários” aos exames de rastreamento solicitados são frutos da falha no processo de orientação da

paciente por parte do profissional de saúde, que não tem valorizado ou explorado o lado educacional do ato médico.

A Constituição Brasileira garante o direito à assistência médica em qualquer local do país. Grande parte da população (em torno de 75%) depende quase inteiramente de cuidados à saúde providos pelo Governo - cuidados primários, secundários e terciários à saúde pública são providos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ²⁷. Seus princípios básicos, de acordo com a Constituição Federal, são: universalidade, equidade, gratuidade e integralidade no cuidado à saúde a todos os cidadãos brasileiros em nível primário, secundário e terciário. Um programa especial, que tem como prioridade o atendimento à saúde comunitária e o resgate dos vínculos de compromisso e co-responsabilidade entre os serviços de saúde, profissionais da saúde e população, é o Programa Saúde da Família (PSF). Este programa foi criado na metade dos anos 90 e é formado por equipes de cuidado à saúde, constituído por um médico, um enfermeiro, um auxiliar de enfermagem e quatro a seis agentes comunitários de saúde. Cada equipe atende em torno de 600 famílias (aproximadamente 3400 indivíduos) de uma certa área geográfica. Os PSFs têm se expandido rapidamente no país e atualmente cobrem 45% da população brasileira ²⁸⁻³⁰.

2.1.3 Serviços de Genética no Brasil

Os Serviços de Genética no Brasil, assim como no restante da América Latina, vêm se desenvolvendo lentamente e com dificuldades. As dificuldades devem-se a diversos motivos, tais como: (a) ainda existem muitos cuidados a serem tomados em relação a outras áreas da saúde (por exemplo, desnutrição, doenças infecciosas);

(b) doenças genéticas ainda não são consideradas prioridades; (c) os serviços genéticos são encarados como caros e voltados apenas para doenças raras; (d) seu valor preditivo é erroneamente associado à interrupção de gestações afetadas, o que vai contra a legislação brasileira e setores tradicionais da sociedade; (e) a população não tem conhecimento a respeito dos riscos genéticos e das possibilidades de prevenção ³¹. Apesar dessas dificuldades, os Serviços de Genética vêm sendo desenvolvidos, estando principalmente localizados em hospitais universitários de cidades maiores, a maioria deles isolados de serviços de saúde de atenção primária. Com algumas exceções, serviços de saúde municipais, estaduais e mesmo nacionais não possuem políticas de prevenção e cuidados populacionais relativos a doenças genéticas.

Cerca de uma dezena de serviços de genética e câncer foram criados na última década no Brasil. Eles estão predominantemente localizados em hospitais universitários de capitais brasileiras.

O teste genético para câncer de mama hereditário, por exemplo, não está disponível localmente e não recebe cobertura do SUS ou de planos de saúde privados. Existem dois hospitais públicos na região central do Brasil que desenvolvem projetos de pesquisa com o intuito de oferecer o teste genético a pacientes em risco, provenientes de seus próprios serviços. Desse modo, apenas um grupo restrito de indivíduos em risco para câncer de mama hereditário tem acesso ao teste genético pelo SUS, e no Brasil, como um todo, apenas uma pequena parcela das famílias em risco é investigada do ponto de vista molecular, seja em alguns poucos laboratórios comerciais ou em laboratórios de pesquisa, principalmente através de projetos colaborativos com instituições internacionais ³².

2.1.4 Histórico do controle de câncer no Brasil

No início do século passado, as endemias ocupavam a atenção das políticas de saúde no Brasil. O câncer começava a despontar nos países desenvolvidos entre as doenças de maior taxa de mortalidade.

Propostas para o surgimento de uma política de controle do câncer surgiram, a partir de 1920, na legislação sanitária brasileira. Carlos Chagas propôs, através do decreto 14.354, uma rubrica específica para o câncer nos impressos de óbitos distribuídos em delegacias de saúde, inspetorias e farmácias, assim como a questão da notificação compulsória, com objetivo de produzir medidas sanitárias eficientes. Em 1937, criou-se o Centro de Cancerologia no Serviço de Assistência Hospitalar do Distrito Federal no Rio de Janeiro (RJ), embrião do Instituto Nacional do Câncer (INCA), inaugurado no ano seguinte ⁶.

A partir da proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Serviço Nacional de Câncer, criado em 1941, passou a usar informações como estratégia de prevenção para a obtenção do diagnóstico precoce da doença. As políticas de câncer ganharam visibilidade entre a população e também entre os legisladores, garantindo resposta orçamentária necessária para a expansão da campanha de controle ao câncer no Brasil, com a conclusão do Hospital Instituto Central (INCA), sede do Serviço Nacional de Câncer, no RJ, inaugurado em 1957.

O fortalecimento do papel do Serviço Nacional de Câncer e o aprimoramento dos conceitos fizeram com que os mentores da política anticâncer comesçassem a pensar na epidemiologia da doença, levando em consideração as condições ambientais, a extensão territorial e os contrastes do país ⁶. Os especialistas da época chegaram a um consenso de que os sintomas eram a fase tardia do câncer, o

que fundamentaria a discussão para a difusão de clínicas de prevenção e de diagnóstico.

Apesar dos avanços, no final da década de 60, renasceram os conceitos de medicina liberal, a qual entendia o câncer como problema individual. O Plano Nacional de Saúde transferiu o INCA, braço executivo do Serviço Nacional de Câncer, para o Ministério da Educação. Paralelamente, ocorreu o esvaziamento gradual do uso do vocábulo câncer, o qual estaria associado à morbidez, em favor da terminologia menos comprometida como doença crônico-degenerativa.

Em 1970, houve decadência do INCA e extinção do Serviço Nacional de Câncer, transformado em Divisão Nacional de Câncer de caráter técnico-normativo. Em 1980, uma ação administrativa inédita denominada co-gestão, aprimorou com agilidade e flexibilidade o controle do câncer no Brasil. Houve uma combinação administrativo-financeira entre os Ministérios da Saúde e da Previdência Social para a implementação de programas da Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Um deles, o Programa de Oncologia (Pró-Onco), originou-se da necessidade do sistema de saúde unificar a produção de informações em câncer, estruturando e ampliando as bases técnicas em âmbito nacional nas áreas de educação, informação e controle do câncer. A constituição de 1988 mudaria significativamente a estrutura sanitária brasileira, fazendo com que os serviços e ações de saúde passassem a ter relevância pública. No conjunto das demandas do SUS, coube papel diferenciado ao INCA, entendido como agente diretivo na política nacional de controle do câncer no Brasil ⁶.

2.1.5 Câncer no Brasil e no Rio Grande do Sul

A partir do aumento da expectativa de vida das populações, observa-se uma elevação expressiva na prevalência de vários tipos de câncer. No Brasil, registra-se progressiva incidência de tumores que mostram uma sobreposição entre neoplasias normalmente associadas à pobreza (estômago, útero, fígado e cavidade oral), e tumores de maior prevalência em países desenvolvidos (câncer de mama, próstata, pulmão e cólon) ^{1,2}.

Os tipos mais freqüentes de câncer nos países desenvolvidos estão associados principalmente a fatores da dieta, tabaco, falta de exercício físico e exposição a uma ampla gama de fatores de risco. Investigam-se fatores de risco decorrentes do processo de industrialização e urbanização como agentes físicos, químicos e biológicos, assim como também a existência de uma possível associação entre a exposição a pesticidas e o aumento da incidência de tumores hormônios-dependentes (como mama, ovário, próstata, tireóide, testículo) ³³. Em relação aos tumores associados à pobreza, destacam-se como possíveis fatores causais o consumo de álcool e tabaco (nos casos de câncer na cavidade oral, laringe e faringe) e a infecção por HPV no caso do câncer de colo uterino (a incidência deste tumor nas regiões Norte e Nordeste é considerada uma das maiores do mundo) ^{3,4}.

No entanto, ao se analisar o padrão de ocorrência de tumores nas diferentes regiões brasileiras, deve-se levar em consideração que algumas dessas regiões como, por exemplo, o Nordeste, apresentam registros de incidência e mortalidade por câncer deficientes ou mesmo inexistentes. Há problemas freqüentemente encontrados de sub ou superestimativas da incidência de câncer em diferentes regiões ².

2.1.6 Câncer de mama no Brasil e no Rio Grande do Sul

O câncer de mama constitui um grave problema de saúde pública em todo o mundo pela alta incidência, morbi-mortalidade e elevado custo de tratamento.

Estudos epidemiológicos indicam aumento de sua ocorrência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Nos países ocidentais, encontra-se entre uma das principais causas de morte em mulheres. Estes dados evidenciam a necessidade de discussão de grandes investimentos em ações de promoção de saúde tanto na identificação quanto na possível modificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama ⁶.

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia que mais causa óbito entre a população feminina. De acordo com a estimativa de incidência de câncer no Brasil, elaborada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados para o ano de 2008, 49.400 novos casos de câncer de mama em mulheres brasileiras. O risco estimado para o ano de 2008 foi de 51 casos para cada 100 mil mulheres ⁴.

O câncer de mama apresenta maior incidência e mortalidade em estados considerados economicamente mais desenvolvidos do Brasil, em especial nas regiões Sul e Sudeste. Na região Sul, o risco estimado para o ano de 2008 é de 67 casos/100.000 mulheres e na região Sudeste, 68 casos/100.000 mulheres. Observa-se uma tendência ao aumento da mortalidade por câncer de mama nos três estados da região sul do Brasil ⁵. No RS, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres de todas as idades, inclusive nas mais jovens (30-49 anos). Nesse Estado, as estimativas para as taxas de incidência (2006) e mortalidade (2004) por câncer de mama foram de 88.8 e 17.9 por 100.000 indivíduos, respectivamente, enquanto que as taxas nacionais estimadas de incidência e

mortalidade referentes aos mesmos períodos foram, respectivamente, 51.7 e 10.6/100.000 indivíduos^{4,6}.

O prognóstico do câncer de mama é relativamente bom, se diagnosticado nos estágios iniciais. A sobrevida média geral cumulativa após 5 anos do diagnóstico nos países desenvolvidos é de 65%, ao passo que nos países em desenvolvimento está estimada em 56%. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos do diagnóstico é de 61%. No Brasil, a taxa de mortalidade por câncer de mama continua elevada, provavelmente porque a doença tem sido diagnosticada em estágios avançados^{5,6}.

No RS, como se viu anteriormente, o câncer de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres de todas as idades, inclusive nas mais jovens (30-49 anos). Um fator que contribui para essa alta taxa de mortalidade é que, no mínimo, um terço de todos os casos ainda são diagnosticados em estágios mais tardios da doença (estágios III e IV). Em Porto Alegre, as estimativas no ano de 2006 indicavam um total de 1.140 novos casos de câncer de mama, equivalente à taxa de incidência de 146,8/100.000 mulheres, estando esse índice entre os maiores do país (Porto Alegre é a terceira capital brasileira com maior incidência de câncer de mama)

4,34

2.1.7 Etiologia do câncer

Durante as últimas décadas houve um maior esclarecimento em relação à etiologia e patologia do câncer. A maioria dos processos neoplásicos malignos decorre de complexas interações entre o ambiente e a constituição genética do indivíduo. O câncer é uma doença cuja gênese está relacionada ao acúmulo de mutações genéticas em nível celular que podem ser herdadas ou adquiridas. Essas alterações genéticas levam a uma desordem progressiva dos mecanismos de controle do ciclo celular. A resposta das células aos danos ao seu material genético e sua habilidade de manter a estabilidade genética através de mecanismos de reparo, é essencial na prevenção da iniciação e progressão tumorais ³⁵.

A carcinogênese ocorre em múltiplas etapas e envolve a aquisição de um número crescente de mutações genéticas em uma determinada linhagem tissular. A compreensão da cascata de eventos que resulta no surgimento da célula tumoral maligna e de suas propriedades de crescimento, imortalidade e metástase, é considerada crítica no aprimoramento do tratamento do câncer ³⁶. Um pequeno percentual das neoplasias é consequência direta de alterações genéticas herdadas que conferem ao indivíduo portador uma maior predisposição ao desenvolvimento do câncer. A contribuição de fatores genéticos na origem e desenvolvimento de neoplasias malignas pode ser evidenciada pela ocorrência aumentada de câncer em familiares de indivíduos afetados, pela ocorrência de agregados familiares de certos tipos de câncer relativamente comuns e pela ocorrência de síndromes geneticamente determinadas, as quais conferem aos seus portadores um alto risco de desenvolvimento de câncer. Nessas situações, a idade precoce ao diagnóstico da neoplasia, assim como a história familiar de câncer, são características

fundamentais na avaliação do risco genético ³⁷.

2.2 CÂNCER DE MAMA HEREDITÁRIO

2.2.1 Características gerais

Do total de casos de câncer de mama diagnosticados a cada ano, estima-se que até 10% sejam hereditários, ou seja, causados por uma alteração genética herdada, que confere a seu portador um risco de câncer significativamente maior que o da população em geral ^{8,14}. Os rápidos avanços em técnicas de biologia molecular nas últimas décadas resultaram na identificação de genes que, quando alterados, aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer de mama, câncer de ovário e outros tumores, dentre os quais se destacam os genes supressores tumorais *BRCA1* e *BRCA2* ^{38,39,40}. Outros genes de predisposição ao câncer de mama foram identificados e são igualmente importantes no risco para a doença, embora correspondam a uma parcela menor nos casos hereditários. Dentre esses, estão *TP53* ⁴¹, *CHEK2* ^{42,43}, *ATM* ⁴⁴, *PTEN* ⁴⁵, *STK11* ^{46,47,4}, *TWIST1* ⁴⁹ e, mais recentemente, *CDH1* ^{50,51}.

A identificação de indivíduos em risco para câncer hereditário é importante por várias razões, uma vez que indivíduos afetados apresentam risco cumulativo vital muito superior ao da população para vários tipos de câncer. Além disso, outros familiares de um indivíduo afetado podem também estar em risco para o câncer hereditário. Medidas de rastreamento intensivo e intervenções preventivas (cirurgias profiláticas e quimioprevenção) se mostram eficazes em reduzir significativamente o risco de câncer em portadores de mutação ⁵²⁻⁶⁰. Há o surgimento de estratégias

terapêuticas específicas para indivíduos com câncer, portadores de mutação em genes de predisposição como, por exemplo, o uso de platinas e inibidores PARP-1 (poli-ADP-ribose) no tratamento do câncer de mama em pacientes portadoras de mutação em genes *BRCA* e *p53*^{61,62}. Atualmente, a tecnologia permite diagnosticar uma mutação genética muito antes do aparecimento dos sintomas. No caso da predisposição hereditária ao câncer de mama, que é uma doença de início na vida adulta, o diagnóstico pré-sintomático de um indivíduo afetado tem um enorme potencial para redução do risco de câncer. Por outro lado, a identificação precisa de um indivíduo não-portador de uma alteração genética em uma família de risco, permite a tranqüilização do indivíduo e elimina os gastos e complicações de rastreamento e intervenções preventivas desnecessárias^{24,63}.

Embora exista uma grande preocupação com a alta prevalência do câncer de mama no Rio Grande do Sul, e freqüentemente seja feita uma alusão à influência de “algum fator genético” para risco de câncer de mama nesta população, que se saiba nenhuma investigação sistemática populacional da história familiar de câncer foi realizada até hoje. Nesse contexto, o trabalho aqui apresentado se propõe a estudar a história de câncer em familiares de primeiro grau numa amostra da população de mulheres de Porto Alegre, assim como determinar a consistência desse tipo de informação.

Esses dados poderão facilitar decisões pessoais e médicas a respeito da melhor intervenção no sentido de diagnóstico precoce e/ou prevenção do câncer. Para a comunidade, a caracterização da história familiar de câncer de uma população proporciona uma oportunidade singular para melhorar o entendimento desse fator de risco no RS. Além disso, a coleta da história familiar de câncer poderá ser utilizada de modo mais sistemático, criando uma rotina de identificação de

indivíduos com predisposição para o desenvolvimento do câncer em nível populacional.

2.2.2 Síndromes de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama

2.2.2.1 Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (HBOC)

Os principais genes envolvidos na etiologia de tumores mamários hereditários são os genes supressores tumorais *BRCA-1* (OMIM # 113705) e *BRCA-2* (OMIM # 600185). Esses genes são responsáveis pela Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário - HBOC (OMIM # 114480)⁶⁴. Assim como o *BRCA-1*, o *BRCA-2* é herdado de forma autossômica dominante e apresenta função supressora tumoral⁴⁰. Acredita-se que o gene *BRCA1* seja responsável por cerca de 45% a 50% de todos os casos de câncer de mama hereditário. Além disso, o risco cumulativo vital (RCV) para câncer de ovário nessas pacientes é significativamente maior e pode chegar até 40% aos 80 anos de idade^{65,66}. *BRCA 2* é responsável por cerca de 30% a 40% de todos os casos de câncer de mama hereditário. O RCV para câncer de mama em mulheres portadoras de mutações germinativas nesse gene é similar ao risco de portadoras de mutações germinativas em *BRCA 1*⁶⁶⁻⁶⁸, enquanto que o risco para câncer de ovário é de 15% a 30%⁶⁵. Homens com mutações germinativas em *BRCA 2* têm um RCV significativamente maior que o da população suscetível a desenvolver câncer de mama, cerca de 6% até os 70 anos de idade, o que representa um aumento de 80-100 vezes o risco comparado à população em geral⁶⁹.

Além de câncer de mama e ovário, há aumento do RCV para diversos outros tumores em portadores de mutação germinativa de BRCA 2: tumores de vias biliares, bexiga, esôfago, pâncreas, próstata, estômago, sistema hematopoiético, cavidade oral, faringe, e melanoma ³⁷.

2.2.2.2 Síndrome de Li-Fraumeni e Síndrome de Li-Fraumeni *like* (SLF/SLFL)

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF; OMIM #151623) é uma síndrome autossômica dominante de predisposição hereditária a vários tipos de câncer, especialmente sarcomas, câncer de mama, tumores do sistema nervoso central (SNC), leucemias e tumores adrenocorticais diagnosticados em idade jovem. Sua verdadeira incidência não é conhecida. Acredita-se que seja responsável por menos de 1% dos casos de câncer de mama hereditário ⁷⁰. Famílias que apresentam quadros clínicos similares aos da SLF clássica (descrita por Li & Fraumeni, em 1969) são classificadas como Li-Fraumeni-*Like* (LFL). Além dos tumores inicialmente descritos, relatos sugerem uma elevada incidência de melanomas, câncer de estômago, cólon, pâncreas, ovário, endométrio, esôfago e de células germinativas gonadais, diagnosticados em idades precoces ⁷¹⁻⁷³.

Em 1990, as síndromes SLF/LFL foram associadas a mutações germinativas no gene *TP53* (OMIM #191170) ^{41,64}.

2.2.2.3 Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Câncer Colo-retal (HBC)

A Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Câncer Colo-

retal (HBCC- *Hereditary Breast and Colon Cancer*) foi descrita por Meijers-Heijboer *et al.* (2003)⁴³, os quais relataram uma deleção de base única no gene *CHEK2* 1100delC - em diversas famílias com múltiplos casos desses dois tumores. Acredita-se que esse gene possa exercer ação supressora tumoral^{75,76}.

2.2.2.4 Síndrome de Cowden

A Síndrome de Cowden (OMIM #158350) é causada por mutações germinativas no gene *PTEN* e caracteriza-se por um excesso de tumores mamários, gastrointestinais e endometriais, além de neoplasias benignas ou malignas de tireóide e por diversas alterações na pele⁷⁷. O RCV para câncer de mama nessa síndrome é de 25% a 50%^{78,79}.

2.2.2.5 Ataxia Telangiectasia

A Ataxia Telangiectasia (AT) (OMIM #208900) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *ATM* e caracterizada por ataxia de início na infância, deterioração neurológica progressiva, telangiectasias, imunodeficiência e extrema sensibilidade à radiação ionizante, com conseqüente aumento no risco de tumores, principalmente leucemias e linfomas, os quais respondem por 85% dos tumores diagnosticados em indivíduos afetados. Os portadores desta condição também apresentam risco aumentado para melanoma, sarcoma, câncer gástrico, câncer de mama e câncer de ovário⁶⁴.

2.2.2.6 Síndrome de Peutz-Jeghers

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) (OMIM #175200) é causada por mutações germinativas no gene *STK11* (ou *LKB1*) com padrão de herança autossômico dominante. Indivíduos portadores da SPJ apresentam risco elevado de desenvolver vários tipos de câncer: colo-retal, pancreático, ovariano e de mama. Homens apresentam risco aumentado para tumores nas células de Sertoli ⁶⁴.

2.2.2.7 Síndrome de Saethre-Chotzen

A Síndrome de Saethre-Chotzen é uma doença autossômica dominante caracterizada basicamente por craniossinostose e assimetria facial ⁸⁰⁻⁸³. Considerada uma das síndromes de craniossinostoses mais comuns, ocorrendo em um a cada 25.000-50.000 nascidos vivos. Mutações germinativas no gene *TWIST1* são identificadas em 46% a 80% dos indivíduos afetados ^{49,84,85}. Os portadores desta condição também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama.

2.2.2.8 Câncer Gástrico Hereditário e Câncer de Mama Lobular

A Síndrome do Câncer Gástrico Hereditário (*Hereditary Diffuse Gastric Cancer-HDGC*) é causada por mutações germinativas no gene *CDH1* (OMIM 192090), caracterizando-se pela ocorrência de tumores gástricos familiares. O *CDH1* codifica uma glicoproteína de superfície celular (E-cadherina), responsável por propriedades

adesivas das células epiteliais. Mutações germinativas em *CDH1* estão associadas também à ocorrência do câncer de mama lobular^{50,51} (Tabela 1).

Tabela 1 – Síndromes de predisposição hereditária ao câncer, genes envolvidos e tumores associados.

Síndrome de Predisposição Hereditária	Gene(s) envolvido(s)	Tumores associados
HBOC	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	Mama, ovário, bexiga, vias biliares, sistema hematopoiético, pâncreas, próstata.
LFs/LFI	<i>TP53</i>	Mama, sarcoma, sistema nervoso central, tumor adrenocortical, leucemia.
HBCC	<i>CHEK 2</i>	Mama e câncer colo-retal.
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Mama, endométrio, tireóide Sistema gastrointestinal
Ataxia-Telangiectasia	<i>ATM</i>	Mama, ovário, leucemia, linfoma, sarcoma, melanoma.
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK1 (LKB1)</i>	Mama, ovário, câncer colo-retal, pâncreas
Síndrome de Saethre-Chotzen	<i>TWIST 1</i>	Mama
Câncer Gástrico Hereditário	<i>CDH1 (E-cadherina)</i>	Câncer gástrico e mama lobular

2.3 ASPECTOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

2.3.1 Considerações gerais

O aconselhamento genético (AG) é um processo de comunicação que trata dos problemas associados à ocorrência ou à possibilidade de ocorrência de um distúrbio genético em uma família. Na prática do AG, encontram-se as seguintes premissas: utilização voluntária dos serviços, tomada de decisão informada, aconselhamento

não-diretivo e não-coercitivo, proteção à privacidade, confidencialidade da informação genética e atenção aos aspectos psicossociais e afetivos relacionados ao impacto e manejo da informação genética ^{87,88}. No caso de famílias em risco para o desenvolvimento de câncer, o AG objetiva estabelecer e explicar o risco individual de câncer, considerando que esse risco pode ser reduzido de maneira significativa por estratégias de prevenção. Esse tipo de intervenção contribui para a compreensão, discussão e elaboração do problema e para a estruturação da vida pessoal e familiar. A partir da análise do heredograma, conclui-se se existe uma alta probabilidade de se estar diante de um padrão de predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores, podendo-se estimar a chance de um dado membro da família ter ou não determinada mutação. Desse modo, o AG tem o objetivo de transmitir o máximo possível de informações referentes ao diagnóstico, prognóstico e opções de manejo para indivíduos em situação de risco. Essas informações devem permitir a compreensão do diagnóstico e do risco pessoal de desenvolver câncer ^{31,32,90,91}.

2.3.2 Aconselhamento genético no câncer de mama hereditário

O processo de AG do câncer hereditário inicia com a identificação do indivíduo em risco e com as estimativas do risco desse indivíduo ter câncer. Confirmada a suspeita de uma Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer, o AG tem o objetivo de transmitir o máximo de informações possíveis a respeito do diagnóstico, prognóstico e opções de manejo ⁹⁰. Sendo assim, as informações transmitidas durante o AG devem permitir ao indivíduo compreender o diagnóstico e risco pessoal de desenvolver câncer; compreender o modo de herança das Síndromes de

Predisposição Hereditária ao Câncer e seu risco de recorrência; compreender as opções disponíveis de manejo e controle do risco de ocorrência; facilitar a decisão sobre opções de manejo mais apropriadas para seu caso e compreender melhor o diagnóstico e o risco de recorrência individual e/ou familiar ^{87,92}.

2.3.3 Quando encaminhar uma família para aconselhamento genético e avaliação do risco para câncer de mama hereditário?

Hoje, em torno de 10% dos casos de câncer em tratamento têm origem hereditária. Famílias que apresentam múltiplos casos de câncer, tumores bilaterais ou tumores diagnosticados em idades muito precoces em relação à média da idade ao diagnóstico daquele tipo de tumor na população geral devem ser avaliadas com mais cuidado. 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 do câncer. Os indivíduos considerados de alto risco devem ser encaminhados para aconselhamento genético. Desse modo, a hipótese diagnóstica poderá ser confirmada, sendo fornecidas informações sobre a doença, sua forma de herança, estratégias de redução de risco e as chances de recorrência para outros familiares ^{93,94}.

2.4 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

2.4.1 Aspectos gerais

A identificação do câncer em seus estágios iniciais reduz significativamente as taxas de morbi-mortalidade associadas à doença. Nesse aspecto, existem basicamente três níveis de intervenção: primária, secundária e terciária. A prevenção primária consiste no impedimento da ocorrência da doença, removendo sua causa. A prevenção secundária inclui a detecção precoce da doença, quando esta é ainda assintomática, de modo que o tratamento seja capaz de impedir seu avanço. A prevenção terciária, por sua vez, inclui um conjunto de atividades clínicas que impedem o aumento da deterioração ou reduzem as complicações após o surgimento do câncer ⁹⁵.

As possibilidades para a prevenção primária do câncer de mama são restritas pela limitação dos conhecimentos em relação à etiologia da doença. Evidências epidemiológicas demonstram que a menarca precoce, a menopausa tardia, a nuliparidade, a idade tardia ao nascimento do primeiro filho e a obesidade no período pós-menopáusico estão associados a um risco significativamente aumentado de ocorrência de câncer de mama ⁹⁵.

A prevenção secundária do câncer de mama consiste na realização de *screening* mamográfico regular a partir dos 40 anos, com objetivo do diagnóstico precoce da doença. Essa medida é capaz de reduzir em até 30% a mortalidade por câncer de mama no grupo de mulheres entre 50-69 anos. Já o uso de ultrassonografia e de ressonância nuclear magnética mamárias não tem sido recomendado como medida de *screening* para a população geral, estando suas

indicações reservadas para rastreamento de populações de alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama ⁹⁶.

A prevenção terciária, por sua vez, consiste no aprimoramento de estratégias terapêuticas específicas para o tratamento do câncer de mama como, por exemplo, o uso de inibidores da PARP em pacientes com câncer, portadores de mutação em genes de predisposição.

Com os conhecimentos atuais, sabe-se que a prevenção primária somada à secundária, ou seja, a diminuição da exposição da população a fatores de risco e o diagnóstico precoce, podem reduzir em 2/3 o número de novos casos de câncer ⁹⁵ (Tabela 2).

Tabela 2 – Fatores de risco para câncer de mama

Menarca Precoce	Ingestão Regular de Álcool
Menopausa Tardia	Obesidade
Aumento de Idade	Exposição à Radiação Ionizante
História Familiar	Exposição Excessiva a Hormônios
1º Gestação Após 30 Anos de Idade	Dieta Rica em Gorduras
Nuliparidade	Sedentarismo

2.5 HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER

2.5.1 Importância e características gerais

A importância da informação sobre a história familiar dos pacientes resulta de seu papel como fator de risco para várias doenças em geral, notadamente o câncer^{7,9}.

A história familiar de câncer é reconhecida como um dos fatores de risco mais relevantes para estimar o risco pessoal de desenvolver câncer ¹⁰.

Embora existam muitos fatores de risco reconhecidamente associados com a ocorrência do câncer de mama, os quais são utilizados para estimar o risco de câncer em um determinado indivíduo, a história familiar de câncer de mama é certamente um dos fatores de risco mais relevantes ⁹⁵.

Na prática clínica, a história familiar de câncer é uma informação vital, e a ocorrência de casos de câncer de mama e de ovário na família deve ser pesquisada, principalmente, no grupo de familiares de primeiro grau (filho (a), irmã (o), pai e mãe). A presença de câncer em familiares de primeiro grau aumenta o risco pessoal de câncer de 2 a 4 vezes para vários tipos de tumores. A magnitude da estimativa de risco é reduzida quando os familiares afetados são de segundo ou terceiro graus ⁹⁷. Evidencia-se um risco relativo de 2,1 (IC 2,0-2,2; 95%) para câncer de mama e risco relativo de 3,1 (IC 2,6-3,7; 95%) para câncer de ovário em mulheres com familiares de primeiro grau afetadas por estes tumores ¹² (Figura 2).

Allen et al. observaram, em um estudo realizado em uma clínica de ginecologia oncológica, que 88% das pacientes com diagnóstico de câncer e 83% de suas acompanhantes relataram a ocorrência de pelo menos um familiar com câncer ⁹⁸.

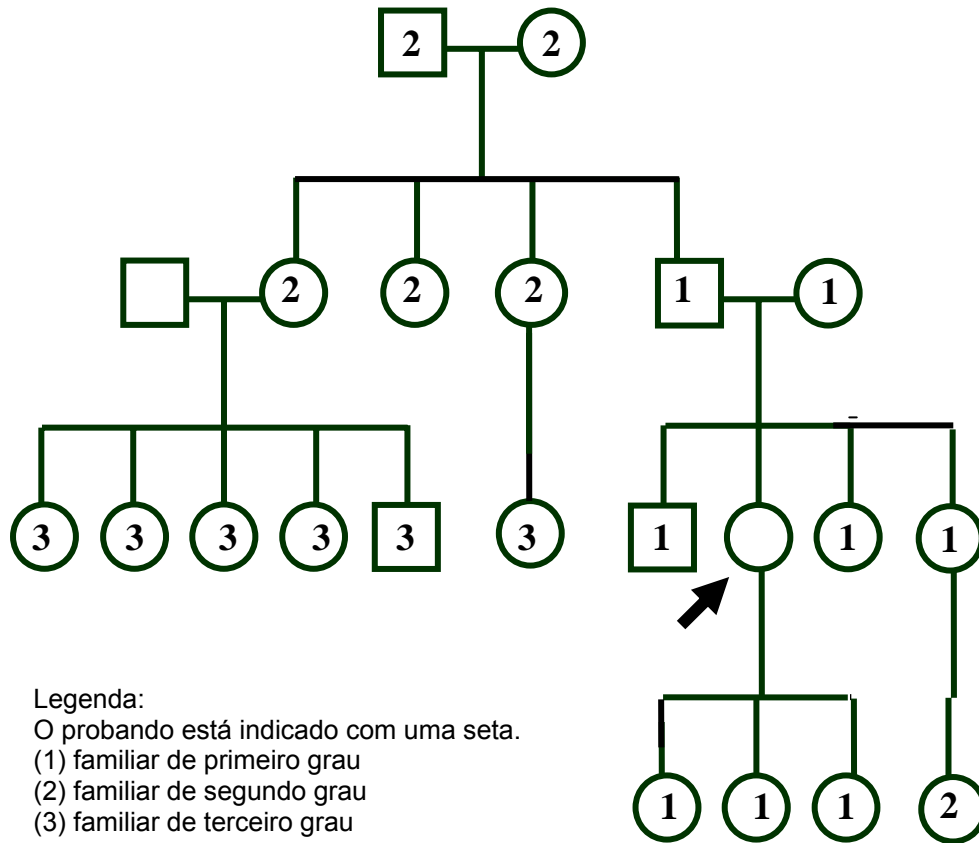


Figura 2 – Classificação dos familiares quanto ao grau de parentesco em relação ao probando.

Contudo, a maioria dos estudos sobre história familiar de câncer não apresenta base populacional, de modo que esta informação, em nível de unidades de atendimento primário, é escassa. Em um dos poucos estudos existentes sobre esse tema, *Hall et al.* analisaram dados provenientes do estudo CASH (*Cancer and Steroid Hormone Study*, estudo de caso-controle, de base populacional, para estabelecer a relação entre o uso de anticoncepcional oral e o desenvolvimento de câncer ginecológico, realizado nos EUA, entre 1980-1982), no qual foram determinadas as prevalências de história de câncer em familiares de primeiro grau para vários tipos de tumores. No estudo mencionado, as prevalências de história de

câncer em familiares de primeiro grau para câncer de mama, ovário e endométrio foram 6.4%, 1.1% e 3.5%, respectivamente ^{97,99}. Na população geral, outro estudo relevante foi realizado por Ramsey et al. (*National Health Interview Survey*), no qual foi identificada uma prevalência de câncer em familiares de primeiro grau de 24% entre os indivíduos brancos e 16% entre os negros. Nesse estudo, as prevalências da história de câncer em familiares de primeiro grau para câncer de mama, ovário e próstata foram 8,3%, 1,9% e 5%, respectivamente ¹¹.

De um modo geral, a prevalência da história familiar de câncer em geral varia de acordo com o tipo de tumor, encontrando-se taxas entre 5% a 22 %, por exemplo, para os casos de câncer de mama ¹².

No RS, há poucos dados disponíveis em relação à história familiar de câncer em geral, notadamente, em parentes de primeiro grau. Apesar da importância da história familiar de câncer, essa informação não é suficientemente coletada por profissionais da saúde, exceto aqueles que trabalham diretamente com aconselhamento genético. A coleta da história familiar de câncer configura-se como uma ferramenta fundamental, sobretudo na área da genética médica, com objetivo de diagnóstico, manejo clínico, prevenção e tratamento ¹³.

A história familiar de câncer é tão importante para estabelecer o risco genético de câncer de mama que a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomenda que a história familiar de câncer seja usada como principal ferramenta para determinar o risco de predisposição hereditária ao câncer ¹⁰⁰. Apesar disso, foi demonstrado em um estudo que apenas 31% das pacientes oncológicas e 49% dos familiares acompanhantes relatavam que seus médicos haviam perguntado sobre história familiar de câncer ao longo da avaliação clínica usual ⁹⁸. Estimativa semelhante é levantada por outro autor, no qual apenas 57% das pacientes

referiram ter sido questionadas em algum momento de seu atendimento oncológico sobre história de câncer em familiares de primeiro grau ⁹⁷.

Embora seja reconhecida a importância da história familiar de câncer para decisões médicas em relação ao manejo clínico do paciente e sua família, a coleta dessa informação não tem sido rotineiramente e detalhadamente realizada na prática clínica ^{9,98}.

Concomitantemente a essa questão, existe também o desconhecimento das pacientes em relação à importância da história familiar de câncer em sua avaliação médica. Menos de 1/3 das pacientes que foram questionadas pelos médicos a respeito da história familiar de câncer sabia que esta informação poderia ser usada para seu próprio cuidado médico. Muitas pacientes e familiares podem não estar cientes do aumento de risco de câncer, conferido pela presença de uma história familiar positiva, principalmente se houver casos de câncer em familiares de primeiro grau ⁹⁷. Há um elevado nível de desconhecimento entre as pacientes oncológicas e seus familiares em relação à influência da história familiar de câncer no risco de que algum outro membro familiar possa vir a desenvolver câncer ⁹⁸.

Estimativas da frequência da história familiar de câncer na população podem ser usadas por médicos e gestores de saúde com objetivo de determinar a demanda de pacientes em risco elevado para o desenvolvimento de câncer. Através de um estudo com inquérito domiciliar, o INCA estimou a prevalência da história familiar de câncer em 18 cidades brasileiras entre 2002 e 2005 ⁴ (Tabela 3).

Tabela 3 – Percentual de entrevistados que referiram ter pelo menos um caso de câncer entre os familiares (pais, irmãos ou avós) na população de estudo de 15 anos ou mais, em 18 cidades brasileiras, 2002 – 2005.

Cidade	%	IC_{95%}
Manaus	26,0	(22,8-29,2)
Belém	26,0	(23,1-29,0)
Palmas	22,4	(19,1-25,6)
São Luís	20,1	(17,4-22,9)
Fortaleza	29,7	(26,3-33,2)
Natal	30,6	(25,8-35,4)
João Pessoa	23,1	(18,1-28,0)
Recife	28,8	(24,6-33,0)
Aracaju	26,6	(21,5-31,8)
Belo Horizonte	33,0	(29,8-36,2)
Vitória	36,0	(30,8-41,3)
Rio de Janeiro	36,5	(34,1-39,0)
São Paulo	33,7	(29,8-37,7)
Curitiba	40,1	(37,3-42,8)
Florianópolis	47,5	(43,6-51,3)
Porto Alegre	42,9	(39,3-46,6)
Campo Grande	30,0	(25,5-34,4)
Distrito Federal	25,8	(22,1-29,6)

Fonte: Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis, Conprev/INCA/MS.

2.5.2 Consistência e acurácia da informação na história familiar de câncer

Os algoritmos utilizados para a identificação de indivíduos que se encontram em situação de alto risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer são predominantemente fundamentados em características da história familiar de câncer. Os métodos de coleta da história familiar consistem, basicamente, na entrevista com realização de heredograma ou, então, no uso de métodos escritos nos quais o paciente preenche questionários com perguntas referentes à história familiar. Esses métodos têm sido usados indistintamente, e poucos estudos puderam avaliar a existência de diferença na qualidade da informação obtida ⁹.

Recomenda-se que seja feita uma história familiar envolvendo todos os familiares de, pelo menos, até três gerações. É fundamental que se inquiria sobre cada um destes indivíduos para determinar a presença de um ou mais diagnósticos de câncer. Em caso afirmativo, a determinação da idade ao diagnóstico, do tipo histológico e da presença ou não de bilateralidade do tumor são fundamentais. Na verificação de familiares já falecidos, a idade e a causa dos óbitos devem ser questionadas. Todas essas informações provenientes da análise do heredograma auxiliam na identificação da existência ou não de probabilidade de um padrão de predisposição hereditária ao desenvolvimento de tumores na família em estudo ^{97,101,102}.

Várias organizações têm estabelecido o início mais precoce de rastreamento e o acompanhamento periódico de pacientes em situação de risco moderado a alto para o desenvolvimento de tumores com base nos dados da história familiar de câncer ¹². Esses dados são utilizados para definir a necessidade de acompanhamento especializado, de modo que a consistência e a acurácia da

informação sobre a história familiar de câncer tornam-se de significativa implicação nos cuidados de saúde. Se o relato é incompleto ou incorreto, os pacientes podem não receber os cuidados médicos apropriados ou encaminhamentos necessários para realização de aconselhamento genético ¹⁰³.

A consistência do relato da história familiar de câncer é reconhecida como a confirmação verbal posterior do paciente ou de algum outro familiar em relação ao que foi informado inicialmente. A avaliação da consistência da informação obtida dos heredogramas ou questionários é realizada, então, por meio da repetição, em momentos distintos, das entrevistas e/ou questionários ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

A acurácia de um teste representa a proporção de todos os resultados que são verdadeiros (positivos e negativos) em relação ao total de resultados. A história familiar com 100% de acurácia é aquela na qual os relatos dos indivíduos identificam corretamente todos os familiares com e sem câncer. Nessa situação, o relato do indivíduo sobre sua história familiar é considerado o teste, o qual é comparado com um padrão-ouro para verificação. Há algumas recomendações em relação ao que deva ser utilizado como padrão-ouro nos estudos de relato da história familiar de câncer. Descrevem-se o uso de laudos médicos, dados de registros de câncer, atestados de óbito, laudos anátomo-patológicos e a confirmação verbal direta pelo familiar com câncer ¹⁰⁷.

Estima-se que a acurácia do relato possa ser influenciada por fatores relacionados ao informante e aos métodos de coleta da história familiar ¹⁰⁶.

Alguns estudos compararam as informações fornecidas sobre a história familiar de câncer com dados de laudos anatomopatológicos e registros médicos, havendo comprovação satisfatória da informação ^{12,106,108,109}. Contudo, a acurácia da informação varia de acordo com o tipo de câncer, sendo maior nos casos de câncer

de mama e câncer do trato digestivo e menor nos casos de câncer genital feminino e sítios freqüentes de metástases ^{106,110,111}.

Problemas na coleta da história familiar de câncer limitam a acurácia da determinação de risco genético para câncer de mama, assim como a capacidade do profissional de saúde em estabelecer as recomendações preventivas ou intervenções adequadas para a família em questão ⁹.

O relato acurado da história familiar é fundamental na estratificação do risco para o desenvolvimento de tumores, o que, por sua vez, determina intervenções preventivas ¹². Desse modo, a confirmação dos diagnósticos de câncer nos familiares relatados é imprescindível. Durante a avaliação, deve-se solicitar ao paciente que retorne à consulta subsequente, trazendo a respectiva confirmação do (s) diagnóstico (s) de câncer referido na família. Na impossibilidade de obtenção de documentos comprobatórios junto aos familiares, os pacientes podem autorizar a equipe médica, por meio de consentimentos informados, a buscar essa informação em prontuários médicos, registros de câncer e/ou laudos anatomopatológicos ¹⁰⁷.

A informação inacurada pode resultar em uma estimativa de risco equivocada e conduta clínica inadequada para o caso em avaliação. A história de câncer falso-negativa resulta em uma subestimativa do risco pessoal de câncer, fazendo com que não seja indicada a realização dos acompanhamentos que seriam necessários ao paciente. Em contrapartida, uma história de câncer falso-positiva pode ocasionar estresse e superestimativa do risco de câncer, gerando uma demanda de acompanhamentos de investigação clínica desnecessária ou mesmo a indicação de teste genético e/ou intervenções não desejáveis ¹².

A crescente disponibilidade de realização de testes de investigação molecular e da prática do aconselhamento genético para familiares em risco de câncer corrobora

o papel fundamental de coleta da história familiar de câncer realizada pelos profissionais de saúde em nível primário. A informação da história familiar de câncer necessita ser coletada da forma mais acurada possível. Nesse sentido, os registros de base populacional constituem uma reconhecida ferramenta para a vigilância e monitoramento das neoplasias, exercendo importante papel em nível de saúde pública ⁹⁸.

2.6 REGISTROS DE CÂNCER NO BRASIL

2.6.1 Histórico

Os registros de câncer são fontes imprescindíveis para o desenvolvimento de pesquisas epidemiológicas e clínicas, como também planejamento e avaliação das ações de controle. Os RCBP (registros de câncer de base populacional) surgiram no Brasil no final dos anos 1960, por iniciativas que buscavam a obtenção de informações sobre morbidade por câncer no país. No início dos anos 1980, surgiu no INCA o primeiro registro hospitalar de câncer (RHC) brasileiro. Havia no Brasil, no final da década de 1980, seis RCBP distribuídos entre as 5 macrorregiões geográficas, cobrindo cerca de 11% da população do país, nas cidades de Recife, Fortaleza, Belém, Goiânia, São Paulo e Porto Alegre.

Nos anos 90, surgiram RCBP em mais 9 cidades (Natal, Maceió, Aracaju, Salvador, Brasília, Vitória, Rio de Janeiro, Campinas e Curitiba), equivalendo a uma cobertura nacional de 19,5%. A partir do ano 2000, 12 novas cidades foram incorporadas (Manaus, Cuiabá, Campo Grande, Palmas, Teresina, João Pessoa, Belo Horizonte, Jaú, Florianópolis, Caxias do Sul, Santa Rosa e Alegrete)

totalizando, então, 25 RCBP (cobertura nacional de 23%).

Atualmente, há informações publicadas de 19 dos 25 RCBP (76%), resultando numa cobertura de 18,7% da população brasileira. A partir de 2005, os RCBP também passaram a ser apoiados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, no âmbito de Doenças e Agravos Não-Transmissíveis (DANT; portaria 2.607 dezembro de 2005).

Os RHC cresceram em quantidade a partir de 1998, quando a portaria 3.535 do Ministério da Saúde tornou-os obrigatórios em todas as unidades de atendimento de alta complexidade em Oncologia no SUS. Recentemente, a portaria 741 (SAS/MS), de dezembro de 2005, reafirmou o papel dos RHC e definiu prazos para sua consolidação, em nível nacional, nas bases de dados hospitalares ⁶.

2.7 PESQUISA EM CÂNCER NO BRASIL

2.7.1 Política nacional de atenção oncológica

Os cânceres de elevada prevalência têm sido alvo de ações prioritárias na área oncológica. A atual política nacional de atenção oncológica estabelece que a pesquisa em câncer deve ser incentivada nas diversas áreas como, por exemplo, na prevenção, no controle e na assistência, permitindo, assim, que diferentes pesquisadores interajam e que grupos emergentes sejam ancorados a estruturas mais consolidadas, com otimização na relação custo-benefício para a aplicação de recursos financeiros.

Na atual fase de transição epidemiológica no Brasil, a tendência de crescimento do número de casos de câncer é inquestionável. O foco no incentivo à

pesquisa oncológica é relevante face às estimativas da UICC (União Internacional Contra o Câncer) para um aumento de 50% até 2020 no número de novos casos de câncer e o dobro do número de mortes. No Brasil, esse desafio é ainda maior porque temos uma sobrevida média após o diagnóstico de câncer de 2 a 4 anos, enquanto nos países desenvolvidos esse índice sobe para 12 a 16 anos^{4,6}.

Como prioridades na área oncológica identificadas pelo INCA, associado à Secretaria de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), estão os cânceres de alta prevalência e possibilidade de intervenção e resolução efetivas, como também aspectos no processo de evolução da doença para cânceres de colo do útero, mama, próstata, pulmão, colorretal e neoplasias hematológicas. O incentivo à pesquisa no Brasil ainda tem capacidade de crescimento nos próximos anos, uma vez que reunimos 1,8% da produção científica mundial e nosso PIB (Produto Interno Bruto) corresponde a 2,3% da riqueza mundial. Contudo, o crescimento só se tornará definitivo com o aumento do PIB ou a adoção de uma política de otimização de recursos e o estabelecimento de prioridades e interação científica.

As estratégias implantadas, provavelmente, terão impacto em relação ao diagnóstico precoce e à intervenção efetiva no curso da doença, mas, sobretudo, na qualidade de vida dos pacientes^{4,112}.

Embora exista uma grande preocupação com a alta prevalência do câncer de mama no Rio Grande do Sul, e freqüentemente seja feita uma alusão à influência de “algum fator genético” para o risco desse tipo de câncer nessa população, nenhuma investigação sistemática populacional conhecida da história de câncer em familiares de primeiro grau foi realizada até hoje no RS. A importância da informação sobre a

história familiar dos pacientes resulta de seu papel como fator de risco para várias doenças em geral, notadamente o câncer^{7,9}.

Nesse contexto, o trabalho aqui apresentado propõe-se a estudar a prevalência e a consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau, em uma amostra da população de mulheres de Porto Alegre, participantes de uma coorte delimitada para promover a saúde da mama, que inclui em seus objetivos a identificação e a caracterização de fatores de risco para o câncer de mama.

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é um problema significativo de saúde pública no Brasil, devido à sua morbidade e elevadas taxas de incidência e mortalidade. Mais especificamente no Rio Grande do Sul, as taxas de incidência e mortalidade encontram-se entre as maiores do país. Embora existam muitos fatores de risco reconhecidamente associados ao desenvolvimento do câncer de mama, a história familiar de câncer é significativamente um dos mais relevantes. No entanto, existem muito poucos estudos que investiguem a história familiar de câncer, notadamente a história familiar de câncer em familiares de primeiro grau, em nível populacional. O trabalho aqui desenvolvido representa uma primeira abordagem em relação à investigação de características da história familiar de câncer, em nível populacional no Brasil. Além de avaliar a prevalência desta história na amostra estudada, pretende-se verificar sua consistência e acurácia, uma vez que a identificação de indivíduos em situação de risco genético para câncer de mama prescinde da qualidade dessa informação.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 Geral

- Determinar a prevalência da história de câncer em familiares de primeiro grau em uma amostra de mulheres do sul do Brasil.

3.2.2 Específicos

- Determinar a consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau em uma amostra de mulheres com e sem risco genético para câncer de mama no sul do Brasil.
- Verificar o diagnóstico relatado na história de câncer em familiares de primeiro grau em uma amostra de mulheres com risco genético para câncer de mama no sul do Brasil.

4 REFERÊNCIAS

- 1 Koifman S, Koifman RJ. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutat Res.* 2003;544(2-3):305-11.
- 2 Gallo CVM, Mendonça GAS, Moraes E, Olivier M, Hainaut P. TP53 mutations as biomarkers for cancer epidemiology in Latin America: current knowledge and perspectives. *Mutat Res.* 2005;589:192-207.
- 3 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer in Five Continents.* Lyon: WHO-IARC scientific publications, 1997.194 p.
- 4 Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de câncer no Brasil: 2008. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008>. Acesso em 05 de dezembro de 2007.
- 5 Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R. Câncer de Mama: Mortalidade Crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saúde Pública (FIOCRUZ)* (in press), 2007.
- 6 Instituto Nacional do Câncer A Situação do Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/situacao>. Acesso em novembro de 2007.
- 7 Eberl MD, Sunga A, Farrel C, Mahoney M. Patients with a family history of cancer: identification and management. *Journal of the American Board of Family Medicine* 2005;18:211-7.
- 8 Hartikainen JM, Kataja V, Pirskanen M *et al.* Screening For *BRCA1* And *BRCA2* Mutations In Eastern Finnish Breast/Ovarian cancer families. *Clinical genetics.* 2007;72:311-20.
- 9 Kelly KM, Shedlosky-Shoemaker R, Porter K *et al.* Cancer Family History Reporting: Impact of Method and Psychosocial Factors. *Journal of Genetic Counseling.* 2007;16(3):373-82.
- 10 Hall IJ, Burke W, Coughlin S, Lee NC. Population-Based Estimates of the Prevalence of Family History of Cancer Among Women. *Community Genetics.* 2001;4:134-2.
- 11 Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: Implications for cancer screening and prevention. *Genet Med.* 2006;8(9):571-5.
- 12 Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer Risk Assessment: Quality and Impact of the Family History Interview. *American Journal of Preventive Medicine.* 2004; 27:239-45.
- 13 Kinoshita T, Fukutomi T, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S. Prognosis of Breast Cancer Patients with Familial History Classified According to Their Menopausal Status. *The Breast Journal.* 2004; 10:218-22.

- 14 Walsh T, Casadei S, Coats KH, *et al.* Spectrum of Mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *TP53* in Families at High Risk of Breast Cancer. *Jama*. 2006;295(12):1379-88.
- 15 Organização Pan Americana de Saúde Disponível em (<http://www.paho.org/english/dd/coredata.htm>) Acesso em novembro de 2007.
- 16 Marrero AR, Neves Leite FP, Almeida Carvalho B, *et al.* Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Am J Hum Biol*. 2005;17(4):496-506.
- 17 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2007. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> . Acesso em: novembro de 2007.
- 18 Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Observatório da Cidade de Porto Alegre. 2007. Disponível em: <http://www2.portoalegre.rs.gov.br/observatorio>. Acesso em: outubro de 2007.
- 19 Comim F. Pesquisa desvenda áreas pobres. Reportagem Jornal Zero Hora. Dia 27 de outubro de 2007.
- 20 Cavalheiro CD, Manco AR. Mortality among women of reproductive age in an urban area of the southeastern region of Brazil. Evolution in the past 20 years. *Rev Saúde Pública*. 1992;26(4):239-45.
- 21 Haddad N, Silva MB. Female mortality in reproductive age in the State of São Paulo, Brazil, 1991-1995: underlying causes of death and maternal mortality. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(1):64-70.
- 22 Koifman S, Koifman RJ. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutat Res*. 2003;544(2-3):305-11.
- 23 Godinho ER, Koch HA. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico. *Radiol Bras*. 2004;37;91-9.
- 24 Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):180-6.
- 25 Smith RA, Caleffi M, Albert US, *et al.* Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast Journal*. 2006;12(Sup 1):S16-S26.
- 26 Knudsen AB, McMahon PM, Gazelle GS. Use of modeling to evaluate the cost-effectiveness of cancer screening programs. *J Clin Oncol* .2007;25(2): 203-8.
- 27 Banco de Dados do Sistema Único de Saúde. 2007. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: dezembro de 2007.
- 28 Ramalho AS, Silva RB. Community genetics: a new discipline and its application in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2000;16(1):261-3.

- 29 Harzheim E, Duncan BB, Stein AT, *et al.* Quality and effectiveness of different approaches to primary care delivery in Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:156.
- 30 Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/psf>. Acesso em: outubro de 2007.
- 31 Penchaszadeh VB. Community genetics in Latin America: challenges and perspectives. *Community Genet.* 2000;3:124-7.
- 32 Palmero EI, Kalakun L, Schuler-Faccini L, *et al.* Cancer genetic counseling in public health care hospitals: the experience of three Brazilian services. *Community Genet.* 2007;10(2):110-9.
- 33 Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad Saúde Pública.* 2002;8(2):379-402.
- 34 Silveira GPG, Motta NW, Lago S. Câncer de mama. *Revista Médica da Santa Casa.* 2000;11:1928-30.
- 35 Bau DT, Mau YC, Shen CY. The role of BRCA1 in non-homologous end-joining. *Cancer Lett.* 2006;240(1):1-8.
- 36 Galeotti N, Becamel C, Poncet J, Dunius A, Bockaest J, Marin P. A proteomic approach based on peptide affinity chromatography, 2-dimensional electrophoresis and mass spectrometry to identify multiprotein complexes interacting with membrane-bound receptors. *Biol Proced Online.* 2002 Dec 9;4:94-104.
- 37 Offit K. Cancer as a genetic disorder. *In: OFFIT, K. Clinical Cancer Genetics: risk counseling and management.* New York: Wiley-Liss, 1998. pp39-65.
- 38 Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, *et al.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66-71.
- 39 Warlam-Rodenhuis CC, Koot VCM, Luijt RB, Vaesn HFA, Ausems MGEM. A Prospective Study on Predictive Factors Linked To The Presence of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in Breast Cancer Patients. *European Journal of Cancer.* 2005;41;1409-15.
- 40 Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, *et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2* to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265:2088-90.
- 41 Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JR JF, Nelson CE, Kim DH, *et al.* Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250:1233-8.
- 42 Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, *et al.* Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.*

- 1999;286:2528-31.
- 43 Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, *et al.* The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1308-14.
 - 44 Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, *et al.* A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science.* 1995;268:1749-53.
 - 45 Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, *et al.* Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, cowden disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1254-60.
 - 46 Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, *et al.* Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* 1987;316:1511-4.
 - 47 Hemminki K, Vaittinen P. Familial risks in in situ cancers from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Oct;7(10):865-8.
 - 48 Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, *et al.* Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998;18:38-43.
 - 49 Sahlin P, Windh P, Lauritzen C, Emanuelsson M, Grönberg H, Stenman G. Women with Saethre-Chozen syndrome are at increased risk of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(7):656-60.
 - 50 Hagoel L, Neter E, Dishon S, Barnett O, Rennert G. BRCA 1/2 Mutation Carriers: Living with Susceptibility. *Community Genet.* 2003;6:242-8.
 - 51 Masciari S, Larsson N, Senz J, Boyd N, Kaurah P, Kandel MJ, *et al.* Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *Journal of Medical Genetics.* 2007;44.
 - 52 Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer – a population-based perspective. *Cancer.* 1999;25:1673-81.
 - 53 Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(2):77-84.
 - 54 Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, Weber BL. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(9):1980-95.
 - 55 Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633-7.

- 56 Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seyaev C, Menke-Pluymers MBE, *et al.* Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159-64.
- 57 Shih JH, Chatterjee N. Analysis of survival data from case-control family studies. *Biometrics.* 2002;58(3):502-9.
- 58 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609-15.
- 59 Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Vant Veer L, Garber JE, *et al.* Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1616-22.
- 60 Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, *et al.* Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7491-6.
- 61 Wideroff ST, Vadaparampil MH, Taplin S, Olson AN, Freedmann AN. Hereditary breast/ ovarian and colorectal cancer genetics knowledge in a national sample of US physicians. *J Med Genet.* 2005;42:749-55.
- 62 Hagoel L, Neter E, Dishon S, Barnett O, Rennert G. BRCA 1/2 Mutations Carriers: Living with Susceptibility. *Community Genet.* 2003;6:242-8.
- 63 Grusenmeyer PA, Wong YN. Interpreting the economic literature in oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(2):196-202.
- 64 National Institutes of Health. GeneTests Web Site. Disponível em: <http://www.genetests.org>. Acesso em dezembro de 2007.
- 65 Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer.* 2003; 97:2187-95.
- 66 Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. BRCA1 and BRCA2 cancer risks. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):3312-3.
- 67 Belogianni I, Apeessos A, Mihalatos M, Razi E, Labropoulos S, Petounis A, *et al.* Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditary breast cancer. *BMC Cancer.* 2004;4(60):61
- 68 Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, *et al.* Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694-706.

- 69 Karhu R, Laurila E, Kallioniemi A, Syrjäkoski K. Large genomic BRCA2 rearrangements and male breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 2006;30(6):530-4.
- 70 International Agency for Research on Cancer. IARC TP53 Mutation Database. 2007. Disponível em: <http://www-p53.iarc.fr> . Acesso em: 08 Nov 2007.
- 71 Li FP, Fraumeni JR JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, *et al.* A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988;48:5358-62.
- 72 Hartley AL, Birch JM, Kelsey AM, Marsden HB, Harris M, Teare MD. Are germ cell tumors part of the Li-Fraumeni cancer family syndrome? *Cancer Genet Cytogenet.* 1989;42:221-6.
- 73 Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome: a molecular and clinical review. *Br J Cancer.* 1997;76:1-14.
- 74 Ingvarsson S, Sigbjornsdottir BI, Huiping C, Hafsteinsdottir SH, Ragnarsson G, Barkardottir RB, *et al.* Mutation analysis of the CHK2 gene in breast carcinoma and other cancers. *Breast Cancer Res.* 2002;4(3):4.
- 75 Sodha N, Houlston RS, Bullock S, Yuille MA, Chu C, Turner G, *et al.* Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2002; 20:460-2.
- 76 Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjäkoski K, Ojala S, Kilpivaara O, *et al.* CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71:432-8.
- 77 Tsou HC, Teng DH, Ping XL, Brancolini V, Davis T, Hu R, *et al.* The role of MMAC1 mutations in early-onset breast cancer: causative in association with Cowden syndrome and excluded in BRCA1-negative cases. *Am J Hum Genet.* 1997;61(5):1036-43.
- 78 Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, *et al.* Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet.* 1996;13:114-6.
- 79 Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000;37(11):828-30.
- 80 Bartsocas CS, Weber AL, Crawford JD. Acrocephalosyndactyly type III: Chotzen's syndrome. *J Pediatr.* 1970; 77:267-72.
- 81 Kreiborg S, Pruzansky S, Pashayan H. The Saethre-Chotzen syndrome. *Teratology.* 1972;6:287-94.
- 82 Pantke OA, Cohen JR MM, Witkop CJ, Feingold M, Schaumann B, Pantke, HC, *et al.* The Saethre-Chotzen syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11:190-225.

- 83 Friedman JM, Hanson JW, Graham CB, Smith DW. Saethre-Chotzen syndrome: A broad and variable pattern of skeletal malformations. *J Pediatr.* 1977;91:929–33.
- 84 Johnson D, Horsley SW, Moloney DM, Oldridge M, Twigg SR, Walsh S, *et al.* A comprehensive screen for TWIST mutations in patients with craniosynostosis identifies a new microdeletion syndrome of chromosome band 7p21.1. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1282-93.
- 85 Paznekas WA, Cunningham ML, Howard TD, Korf BR, Lipson MH, Grix AW, *et al.* Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet.* 1998;62:1370-80.
- 86 Mironchik Y, Winnard JR PT, Vesuna F, Kato Y, Wildes F, Pathak AP, *et al.* Twist overexpression induces in vivo angiogenesis and correlates with chromosomal instability in breast cancer. *Cancer Res.* 2005;65:10801–9.
- 87 ASHG Statement Ad hoc committee on genetic counseling: genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1975;27(2):240-2.
- 88 Kessler S. *Genetic Counseling: Psychological Dimensions.* New York: Academic Press, 1979. 248 pp.
- 89 Julian-Reynier C, Eisinger F, Chabal F, Aurran Y, Bignon YJ, Nogues C, *et al.* Cancer genetic clinics: why do women who already have cancer attend? *Eur J Câncer.* 1998;34(10):1549-53.
- 90 Vargas FR. Aconselhamento Genético no Câncer Hereditário pré-teste e pós-teste. *In:* Louro ID, Llerena Jr JC, Melo MSV, Ashton-Prolla P, Schwartzmann G, Conforti-Froes N (eds). *Genética Molecular do Câncer.* São Paulo: MSG Produção Editorial, 2000. p. 252-5.
- 91 Epplein M, Koon KP, RAMSEY SD, Potter JD. Genetic services for familial cancer patients: a follow-up survey of National Cancer Institute Cancer Centers. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4713-8.
- 92 Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson e Thompson genética médica.* 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 400 p.
- 93 Rocha JCC, Vargas FR, Ashton-Prolla P. Câncer familiar. 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/027.pdf. Acesso em: novembro de 2007.
- 94 Achatz MIW, Hainaut P. TP53 gene and the Li-Fraumeni Syndrome. *Appl Cancer Res.* 2005;25:51-7.
- 95 Pharoah PDP, Lipscombe JM, Redman KL, Day NE, Easton DF, Ponder BAJ. Familial Predisposition To Breast Cancer In A British Population: Implications for Prevention. *European Journal of Cancer.* 2000;36:773-9.

- 96 Elmore JC, Gigerenzer G. Benign breast disease--the risks of communicating risk. *N Engl J Med*. 2005;353(3):297-9.
- 97 Hall IJ, Burke W, Coughlin S, Lee NC. Population-Based Estimates of the Prevalence of Family History of Cancer Among Women. *Community Genetics*. 2001;4:134-42.
- 98 Allen HJ, Briceno CA, Piver MS. Assessment of Family Cancer History Collection and Utilization in Patient Care. *Community Genetics*. 1998;1:237-42.
- 99 Landing SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1998;48(1):6-29.
- 100 Burke W. Contributions of Public Health to Genetics Education for Health Care Professionals. *Health Education & Behavior*. 2005;32:668-75.
- 101 Sifri RD, Wender R, Paynter N. Cancer Risk Assessment From Family History: Gaps in Primary Care Practice. *The Journal of Family Practice*. 2002;51(10):586.
- 102 Cypowyj C, Eisinger F, Morin M, Mogoutov A, Sobol H, Julian-Reynier C. Information-Seeking Behaviour And Psycho-Social Interactions During The Genetic Testing Process. *Community Genetics*. 2003;6:224-34.
- 103 Domingues FJ, Lawrence C, Halpern EF, Drohan B, Grinstein G, Black DM, *et al*. Accuracy of Self-Reported Personal History of Cancer In An Outpatient Breast Center. *Journal Of Genetic Counseling*. 2007;16(3):341-5.
- 104 Garbers V, Toniolo PG, Taioli E. Changes in self-reported family history of breast cancer with change in case-control status. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:517-20.
- 105 Lipworth TM, Fryzek JP, Ford CM, Blot WJ, McLaughlin JK. Comparison of surrogate with self-respondents regarding medical history and prior medication use. *Int J Epidemiol*. 2001;30:303-8.
- 106 Bravi F, Bosetti C, Negri E, Lagioui P, La Vecchia, C. Family History of Cancer By Hospital Controls Was Satisfactorily Reliable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60:171-5.
- 107 Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Carroll J, Allanson J, Culebro RC, *et al*. Collection and Use of Cancer Family History in Primary Care. *Evidence Report/Technology Assessment Agency for Healthcare and Quality* 2007;159
- 108 Aitken S. Bringing health to families. *Nurs N Z*. 1995;1(6):25.
- 109 Ziogas A, Anton-Culver H. Validation of family history data in cancer family registries. *Am J Prev Med*. 2003;24:190-8.
- 110 Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous MEM, Wyllie AH, Bird CC, *et al*. Accuracy of Reporting of Family History of Colorectal Cancer. *Gut*. 2004;

53:291-5.

- 111 Kerber R, Slattery M. Comparison of Self-reported and Data-linked Family History of cancer Data in a Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*. 1997;146(3):244-8.
- 112 International Union Against Cancer. 2007 Disponível em: <http://www.uicc.org>. Acesso em: novembro de 2007.

5 ARTIGO CIENTÍFICO

CONSISTENCY OF SELF-REPORTED FIRST-DEGREE FAMILY HISTORY OF CANCER IN A POPULATION-BASED STUDY

Fernanda Lenara Roth^a, Suzi Alves Camey^b, Maira Caleffi^c,
Lavínia Schuler-Faccini^{a,d-f}, Edenir Inêz Palmero^f, Carla Bochi^c, Susana Mayer
Moreira^c, Luciane Kalakun^g, Roberto Giugliani^{a,d-f}, Patrícia Ashton-Prolla^{c-f}

- (a) Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil
- (b) Department of Statistics, Mathematics Institute, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (c) Núcleo Mama Porto Alegre and Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.
- (d) Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (e) Service of Medical Genetics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
- (f) Post-Graduate Course in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
- (g) Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Objective: to assess the prevalence and consistency of self-reported family history of cancer among first-degree relatives (FDR) in a population-based study.

Study Design and Setting: Women at primary care units (PCU) were submitted to a questionnaire about cancer family history. Consistency of the report was determined by comparison of self-reported history at the PCU with data obtained in subsequent genetic evaluations and/or cancer comprobatory documents (CD). Consistency in relation to degree of education, reported tumor type and reported age at cancer diagnosis in FDR was assessed.

Results: In 8881 women interviewed, the prevalence of cancer in an FDR was 25.14% (CI 95%: 24.14;25.94). Mean age was 40.29 years and the most (70.26%) had ≤ 8 years of education. There was a good agreement of self-reported cancer history at the PCU and at subsequent genetic evaluations [Kappa coefficient = 0.76 ($p < 0.05$)]. Inconsistencies were not related to low literacy ($\chi^2 = 2.027$; $p = 0.363$). Consistency of the reported information for cancer status, cancer type and age of onset was 92.59%, 85.33% and 92.64%, respectively.

Conclusions: The prevalence of cancer history in an FDR was similar to previous reports in other populations. Consistency and reliability of the self-reported information was high, regardless of educational level.

INTRODUCTION

According to the World Cancer Report, the most comprehensive global examination of the disease to date, cancer rates will likely increase by 50% from the current 10 million new cases estimated for the year 2000 to 15 million new cases per year in 2020. However, the report also provides evidence that healthy lifestyles and public health actions sponsored by governments and health practitioners could change this trend, and prevent as many as one third of cancers worldwide. In the year 2000, malignant tumours were responsible for 12 per cent of the nearly 56 million deaths around the world and in many countries, more than a quarter of deaths are attributable to cancer. [1].

In Brazil, cancer rates are set to increase at an alarming rate. Breast cancer (BC), for example, is a significant public health problem, due to its morbidity, and high incidence and mortality rates. About half of the affected women are diagnosed in advanced stages and not surprisingly, mortality rates remain high. Southern Brazil has one of the highest BC incidence rates in the country and mortality rates are still increasing [2,3]. Family history of breast cancer is a very important risk factor in predicting personal risk for the disease [2-4]. Positive family histories for cancer in general, not only BC, are associated to increased risk for developing the disease and are recognized as indicators for the identification of high-risk individuals [4]. Taking a family history has long been considered an integral part of the medical evaluation [5-7]. The first step in collecting the family history, is assessment of cancer diagnoses among first-degree relatives. Although the remaining history of cancer is also relevant, a positive first-degree family history of cancer is associated with a higher risk of developing cancer in an individual [8]. Cancer in a first-degree relative (FDR) increases one's personal risk of cancer by 2-to-4 fold, depending upon the age at

diagnosis and the type of cancer compared to persons who report no family history of cancer at all [4].

In cancer risk evaluation and risk management protocols, information about the family history of cancer, especially among FDRs may be important in the design of strategies that help to reduce cancer mortality [9]. Different methods have been used to record the family history and two main categories of descriptions have been reported: (a) an interview-based method and (b) a written method. Genetic counselors and clinical geneticists typically record family histories in standard 3-generation pedigrees and the information is obtained during a cancer risk evaluation session through a personal interview with the patient and/or his family members. Certain risk evaluation programs prefer to use a structured questionnaire about the family history of cancer that can be mailed to the patient before interview for completion and/ or completed by the patient outside a counseling session (i.e. in the waiting room), and this method has been referred to as the “written method”. Collection of information regarding the family history of cancer, compared to other genetic and non-genetic diseases can be more challenging due to the emotional aspect of the disease, as well as the need for detailed information about cancer site, type and often particular biological features (i.e. immunohistochemistry and molecular features) [7].

Health care providers have a professional and legal duty to obtain sufficient family history information to perform an adequate cancer risk assessment [10]. Despite the importance of collecting FDR history and its role in risk assessment, family history information is not routinely or sufficiently collected outside the setting of a cancer risk evaluation program [7]. The cancer family history collection in primary care has been described as a neglected area and most of the studies published to

date about the subject have been concentrated in high risk individuals and their families [9]. Only a few population-based studies have examined the prevalence of first-degree family history of various types of cancer. [4,11].

In addition to difficulties in obtaining a comprehensive family history, the clinical significance of the information obtained is highly dependent on the accuracy and reliability of the information reported by the patient, which further increases complexity of this issue [12]. Only a few studies have evaluated the reliability of information on family history of cancer obtained through questionnaires, and confirmed by an interview in a different moment [13-15]. Knowledge about the reliability and accuracy of reported cancer family history is important because this information will be used very often in the decision making process regarding surveillance recommendations and possible preventive interventions by clinicians [7]. The consistency of self-reported family history has implications for the correct risk assessment and management and for definition of criteria in the clinical diagnosis of hereditary cancer syndromes [12]. Inaccuracies may bias the clinical diagnosis and risk assessment, influencing the decision making process about appropriate management recommendations and thus may ultimately place the patient and his/her family at increased risk [7,8]. The reliability of family history collection can be examined by relative report to proband report of family history. Medical records, death certificates and information obtained from cancer registries have been used to determine the accuracy of cancer family history [7].

The purpose of this study was to determine the prevalence of first-degree family history of cancer and the consistency of its report among women from a population-based cohort study established in underserved communities in southern Brazil. Results from this study will be important in future clinical and research investigations

that involve family history taking conducted in primary health care settings worldwide and especially in developing countries.

MATERIALS AND METHODS

Implementation of a Genetic Cancer Risk Assessment Program in Southern Brazil

The Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA) cohort was started in April of 2004 in the city of Porto Alegre (Southern Brazil) and intends to collect demographic and epidemiologic data of a large sample of women, identify risk factors for breast cancer in this group and test a model for community-based breast cancer (BC) screening in underserved communities. The goals of the NMPOA cohort are to improve rates of early BC detection, promote BC prevention strategies, detect BC risk factors and decrease BC mortality rates in these women [16,17].

Patient Recruitment

From April 2004 through March 2006, a consecutive sample of women at or above age 15 years that were evaluated at 18 primary health care units, responded to a brief family history questionnaire during their regular health care visits. The first question related to the diagnosis of cancer among FDRs, cancer type and age at onset. Seven additional questions present in the same instrument were related to a history of breast, ovarian and colorectal cancer in the family. Patients older than 18 years answering positively to at least one of these seven questions were referred to genetic cancer risk assessment (GRCA) in the NMPOA cohort. A positive answer in the first question did not result in referral to GCRA. Data for the present study was

obtained from the medical records maintained at the primary health care units after signature confidentiality agreement between institutions. Referral to GCRA and inclusion in further genetic evaluations (i.e. genetic testing) required signature of informed consent. Ethical approval was obtained from the ethics committees of the participating institutions. Medical records, death certificates and other documents used for confirmation of cancer diagnoses in cancer-affected patients and family members was also obtained upon signature of informed consent.

Genetic Cancer Risk Assessment

The genetic evaluation included medical and family histories recorded in detailed pedigrees including a minimum of three generations. Lifetime breast cancer risk estimates (LBCRE) were obtained using the Claus, Gail and Tyrer-Cuzick models [18-21]. Three BC risk categories were established. Patients were considered at average-slightly increased risk when LBCRE were <0.2 (20%) using all three models. LBCRE by at least one of the models was ≥ 0.2 (20%), patients were classified as moderate-high risk. All pedigrees were reviewed by at least two clinical geneticists to identify criteria for a breast cancer predisposition syndrome (BCPS); all individuals fulfilling such criteria were considered at high risk. Syndromes considered in this category were: Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome, Li-Fraumeni (LFS) and Li-Fraumeni-like (LFL) syndromes, and hereditary breast and colorectal cancer (HBOC) syndrome; clinical diagnosis of these syndromes was made by pedigree analysis using published guidelines for clinical diagnosis [22-28].

Prevalence and Consistency of First Degree Family History of Cancer

The prevalence of first-degree family history of cancer was estimated reviewing answers to the first question of the family history questionnaire. The consistency of

the report on first-degree cancer history was determined in two approaches. First, by comparing reported information registered in the family history questionnaire (obtained in the primary health care units) with information obtained during an interview with a clinical geneticist. These interviews included drawing of pedigrees and were conducted with two separate groups of patients: (a) Group 1: those considered at-risk for hereditary breast cancer syndromes (who were referred to GCRA) and (b) Group 2: a subset of women that answered negatively to all seven questions about breast, ovarian and colorectal cancer family histories. Patients in group 1 were included consecutively while attending the cancer risk assessment clinic of the NMPOA cohort from April 2004 through March 2006; and those in group 2 were included consecutively during their routine visits for mammographic screening between April 2006 and March 2007. Second, consistency of reported type and age of onset of cancer in an FDR was assessed by comparing reported information by a subset of women from group 1 with information obtained from medical records, death certificates and the local population-based cancer registry. The term “type of tumor” referred to organ topography of the reported tumor and not histologic subtype. The cut-off for consistency of age of onset of a given tumor was established at a maximum difference of 5 years between reported age and real age at diagnosis. In situations where minor age differences could have implications on risk genetic assessment (i.e. whenever age-specific diagnostic criteria were implicated), consistency was determined on a case-by-case basis. During GCRA, patients were asked to provide medical records and death certificates to confirm the cancer diagnoses in cancer-affected relatives whenever possible. Additional data on a subset of the FDR cancer diagnoses that occurred in the city of Porto Alegre was obtained from the municipal population based cancer registry.

Statistical analysis

SPSS version 14.0 was used for data handling and statistical analyses. For descriptive analysis, categorical variables were described by their absolute and/or relative frequencies and quantitative variables were expressed as mean \pm SD. For analytical statistics, mean values of the quantitative variables of the groups with and without consistency, t test was used for independent variables. The existence of an association between categorical variables was examined by chi-square. For analysis of the agreement between answers to a questionnaire applied in a primary care setting and during a genetic evaluation the Kappa coefficient was used. In all analyses a significance level of 0.05 was adopted.

RESULTS

Prevalence of first-degree family history of cancer

Nine-thousand and thirty-four women answered the family history questionnaire at primary health care units and of these, 353 were excluded from this analysis due to incomplete or dubious responses. In the remaining 8881 women, the mean age at the first interview was 40.29 years (range 15-94 years) and the majority (70.26%) had at the most 8 years of education; and 4.34% were illiterate. A positive first-degree family history of cancer was reported by 2224 (25.14%; CI 95%: 24.14;25.94) women, totalizing 3652 individuals of whom 2172 (59.47%) were female and 1480 (40.53%) male cancer-affected FDRs.

Regarding relationship to the proband, most of the reported cancer-affected FDRs were parents (mother 34.76 % and father 29.09%); followed in decreasing frequency by siblings (sister 22.40% and brother 11.48%) and offspring (daughter

1.49% and son 0.78 %). The site of disease and age at diagnosis was described for 68.94 % and 88.07% of the 3652 diagnoses, respectively. The distribution of the five most frequent cancers by topography and the mean reported age at diagnosis was as follows: (a) breast (47.79 years), uterine (45.79 years), lung (54.35 years), colorectal (56.02 years) and ovarian (43.71 years) cancer in women and lung (59.50 years), prostate (67.40 years), esophageal (55.47 years), gastric (56.28 years) and head and neck (54.55 years) cancer in men.

Consistency of self-reported first-degree family history of cancer

A second interview with a clinical geneticist that included drawing of extended 3-generation pedigrees was performed in 1797 women and information about first-degree family history of cancer was compared to that reported in the primary health units. Two groups of patients were interviewed: (a) Group 1: 885 women referred to GCRA and (b) Group 2: 912 patients without a family history indicative of hereditary cancer syndromes that were attending a mammographic screening program. For the entire sample studied, the mean age at interview was 47.24 years (range 17-84). By degree of education patients were distributed as follows: 4.40% were illiterate, 52.98% had less than eight years education, 23.79% had eight to ten years education and 18.83% eleven or more years education. For women in both groups, there was a good agreement of reported first-degree family history of cancer in two different moments (interview and questionnaire during primary health care visit and a second interview by a geneticist) [Kappa coefficient = 0.76 ($p < 0.05$)]. When the time interval between the two interviews was analysed in each group in relation to presence or absence of inconsistencies, we found that in group 1, the mean time interval between interviews was higher in those cases with inconsistent answers ($t = -2.011$; $p =$

0.047). As shown in Figure 1, inconsistencies of reported first-degree family history of cancer were not related to low literacy in these women (chi-square = 2.027; $p = 0.363$). Consistency was very similar across the different categories of literacy.

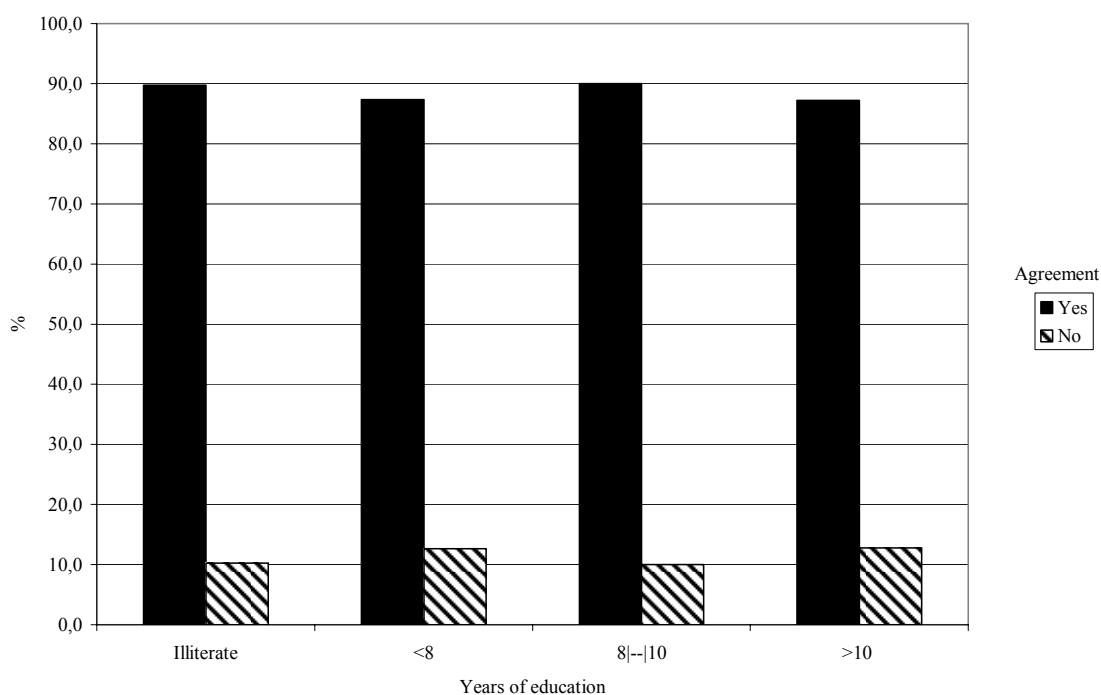


Figure 1 – Comparison of the reported family history of cancer in a first-degree relative obtained in two distinct settings (primary care and genetic evaluation): percentage of agreement or non-agreement in relation to different levels of education.

Consistency of self-reported first-degree family history of cancer assessed by medical records, death certificates and local population-based cancer registry

Medical records, death certificates and data from the municipal population-based cancer registry were used to determine the consistency of self-reported cancer family history. A total of 147 medical records, death certificates and/or cancer diagnoses identified in the registry were obtained from patients submitted to GCRA (group 1), including 81 and 66 comprobatory documents (CD) collected from cancer-

affected first- and second/third-degree relatives, respectively. Again, among the probands of this group, the majority (68.61%) had at the most 8 years of education, and 3.92% were illiterate. The mean age at interview was 45.80 years (range 19-86 years).

Among the 81 CD obtained from cancer-affected FDRs, 6 (7.40%) benign tumors were originally reported as cancer, resulting in 92.59% consistency regarding the diagnosis of cancer in general. In the group of 75 confirmed FDR cancer diagnoses, 64 (85.33%) were consistent regarding cancer type after comparing the original report and the information in CDs. Consistency in the reported age of onset was detected in 63 (92.64%) of the 68 cases with valid CD (those containing unequivocal information regarding age at diagnosis of cancer). The consistency of the information regarding cancer type and age at diagnosis in a small group of cancer-affected probands was also assessed (Table 1). Overall, considering the diagnosis of a malignant tumor, type of tumor and age at diagnosis, the consistency of the reported FDR history of cancer was 70.54%.

The most important cause of the CD exclusion was the absence of information regarding age at cancer diagnosis. Several CD were incomplete and didn't have the information required for verification of consistency, but death certificates posed the major problem. As an example, none of the 15 death certificates obtained during the study included information on age at cancer diagnosis.

Of the 147 CD evaluated, the five tumors reported with highest consistency overall were breast, colorectal, ovarian, lung and prostate. In the first-degree cancer report group, the five tumors most consistently reported were breast, ovarian, lung, colorectal and non-melanoma skin cancer (data not shown).

Table 1 - Consistency of cancer type and age at onset between self reported cancer history in first degree relatives and comprobatory documents.

History (relative/proband)	Valid CD type of cancer n	Consistencies: type of cancer n (%)	Valid CD age at diagnosis n (%)	Consistencies: age at diagnosis n (%)
1st degree relatives (n = 81) *	75	64 (85.33)	68	63 (92.64)
2nd degree relatives (n = 35) **	35	25 (71.42)	22	19 (86.36)
Cancer-affected probands (n = 31)***	28	27 (96.42)	28	28 (100.00)
Total	138	116 (84.05)	118	110 (93.22)

(*) Among first-degree relatives 6 and 13 CD were excluded due to incomplete or absent description regarding cancer type and age at diagnosis, respectively.

(**) For second-degree relatives, 13 CD were excluded due to incomplete or absent description regarding age at cancer diagnosis. Among cancer-affected probands, three comprobatory documents did not confirm the cancer diagnoses reported by the probands about themselves.

(***) Among cancer-affected probands, three self-reported cancer diagnoses were not confirmed after review of CD brought by the probands themselves.

Regarding relationship to the proband, the most consistent report of first-degree affected relative was for a mother diagnosed with cancer (19/20 reports were consistent; 95.00%), followed in frequency by the proband's siblings, father and offspring.

In relation the LBCRE obtained during GCRA, 44 (29.90%) CD were collected in patients with average-slightly increased LBCREs, 13 (8.80%) CD from the moderate-high LBCREs and 90 (61.20%) CD from women whose family fulfilled criteria for a breast cancer predisposition syndrome. The percent of consistency

between reported and confirmed diagnoses was proportional to the risk category: 88.50% in the hereditary breast cancer predisposition group, 84,66% in the moderate-high LBCREs group and 65,11% in the average-slightly risk group. The differences observed in consistency of cancer type across groups were significant ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The purpose of the present study was to determine the prevalence and consistency of the self reported family history of cancer in first-degree relatives and to explore the importance of this investigation as a simple tool for identifying cancer risk in the primary health care setting in a developing country.

Regarding prevalence of cancer diagnoses in FDRs, only a few studies worldwide have reported such data. In a review of women participating in the CASH trial, Hall et al (2001) found that 22.00% had a positive cancer history in an FDR [4]. Similarly, Ramsey et al. (2006) demonstrated that the prevalence of a history of either breast, colorectal, lung, prostate and ovarian cancer in an FDR was 24.13% among white women in over 30,000 households of the USA [11]. In our study the overall prevalence, including all cancers which was 25.14%, comparable to the small number of previously published studies on this subject. Knowledge of population-specific prevalences for different cancer diagnoses and cancer overall among FDRs may have important implications for the design of cancer prevention strategies in a given community, because cancer screening guidelines may differ among individuals with a cancer affected FDR [11].

When we interview a patient and inquire about his/her family history of cancer, we should understand what the existing evidence is for the patient's knowledge and

consistency in reporting their family history of cancer. Taking a good family history is extremely important and although its often depends on the interviewer, it depends predominantly on the patient that is transmitting the information [29]. A number of studies have found that women can provide accurate and reliable information about their family history of cancer and that there seems to be a recent increase in the interest and knowledge about such information and associated individual risk figures [30-32]. The demand for information about the significance of cancer family history has further increased with the identification of cancer predisposition genes and syndromes, situations where the correct identification of cancer-affected persons is a key factor for clinical diagnosis [33].

Psychological and cultural factors may affect the patient's report about cancer family history. Collection of information regarding the family history of cancer, compared to other genetic and non-genetic diseases can be more challenging due to the emotional aspect of the disease, as well as the need for detailed information about cancer site, type and often specific biological features (i.e. immunohistochemistry and molecular features) [7].

Several factors that seem to influence the accuracy and consistency of this report have been described and include: vital status of the relative, type of first degree-relative, number of relatives; interest and motivation to know about the personal cancer history; previous cancer diagnosis in the informant; race of the informant; marital status; bilaterality in breast cancer affected informants; origin of study subjects (population versus clinic setting); health insurance status; gender and/or age of diagnosis of the cancer-affected relative. Nevertheless most of these factors have been insufficiently investigated as potential determinants of the consistency of the reported family history of cancer [12].

In our study, we observed a good agreement between cancer histories reported in two interviews conducted in different settings: at the primary health care unit and during a genetic GRCA. Furthermore, such agreement did not seem to suffer influence from the relatively low literacy in this group of patients. A previous study conducted in Australia demonstrated that women with lower educational levels were more likely to be vigilant with respect to breast health and mammographic screening, when compared to women with higher educational levels [34], but this association is still considered controversial. Although our findings are encouraging, the influence of literacy on consistency of self-reported family history of cancer should be further explored in additional studies within other communities.

The results of the analysis comparing reported family history with information obtained from comprobatory documents for the cancer diagnoses in relatives is also very positive and in agreement with previous publications from other countries. The high consistency of the information observed for cancer status (92.59%), cancer type (85.33%) and age of onset of cancer (92.64%) in FDRs is comparable to figures reported in a few previous studies from the U.S.A [8,35,36]. Regarding relationship to the proband, one of the most interesting results was the high consistency of the information about cancer diagnoses in mothers (95%).

We encountered many difficulties in the collection of comprobatory documents to confirm the reported cancer cases in this population. These difficulties may be related to different factors. First, the delineation of the study, conducted within a population-based cohort in a primary care setting where most patients didn't have any knowledge about the importance of cancer family history and were usually not concerned about cancer risk. Second, there were several barriers in contacting cancer-affected relatives to confirm the history, obtain medical records and release

medical records from health care institutions. Most of the institutions in the region did not keep medical records for more than five or ten years.

The observation that most of the comprobatory documents obtained were associated to probands from high risk families (those fulfilling criteria for a breast cancer predisposition syndrome) is not surprising. These women often have a higher cancer risk perception and they are usually more aware and/or worry more about cancer risk and thus, could be more motivated to obtain cancer-related information within their families [33]. In addition, their family members may be more cooperative in releasing such information if they realize and understand that they have a particularly high risk of developing cancer. Finally, the higher number of comprobatory documents in this group of cancer could be related to a more insistent behavior from the interviewers to confirm the diagnoses and thus confirm the existence of criteria for a cancer predisposition syndrome or simply due to the higher number of cancer cases in these families.

Limitations of this study include a possible influence of both informant factors and data collection methodology. As described by Qureshi (2007) and others, absence of blinding in the study, extent of the information included and consistency in the quality and completeness of interviews among different interviewers as well as absence of data regarding consistency of the negative information, could all influence study results [12, 35].

CONCLUSIONS

Collection of data about cancer history in close relatives, and especially in first-degree relatives, is a simple and unexpensive tool to identify individuals at higher risk for developing certain types of cancer who would benefit from specific risk-reducing interventions. Unfortunately, very little information is available in the literature about the prevalence of such histories, data collection methodology and long-term impact of this practice. In this study we describe the prevalence of self reported family history of cancer in a primary care setting and its consistency against a second information obtained in genetic evaluation sessions and from cancer comprobatory documents. The prevalence of a positive first-degree cancer history was similar to previous reports in other populations and the consistency and reliability of the reported information regarding overall cancer diagnoses in close relatives, cancer type and age at cancer diagnosis was high, regardless of educational level of the informant. These findings will be important in the delineation of cancer screening and prevention programs in this and other similar communities.

ACKNOWLEDGEMENTS

The NMPOA Cohort, from which the patients derive, is maintained by Associação Hospitalar Moinhos de Vento, in a partnership with Instituto da Mama do Rio Grande do Sul and the Municipal Health Agency from Porto Alegre. We are grateful to Bernardete Weber, Karen Barboza de Pereira, Patricia Izetti Lisbôa Ribeiro, Diego Pasetto, Giovana Skonieski, Cristina Brinkmann de Oliveira Netto, Ana Cecília Mano de Azevedo, Ernestina Aguiar, Juliana Giacomazzi, Érica

Batassini, Vanessa Belo Reyes and the NMPOA team for their help with the recruitment, evaluation and follow-up of the patients included in this study. We would like to thank to Dr Paulo Recena Grassi for the information obtained from the population-based cancer registry of Porto Alegre. The authors report no conflict of interest with the information presented in this manuscript.

REFERENCES

- [1] **World Health Organization webpage.** Available from URL: <http://www.who.int>. Accessed in Dec. 5th, 2007.
- [2] **Brazilian National Cancer Institute webpage.** Available from URL: <http://www.inca.gov.br> Accessed in Dec. 5th, 2007.
- [3] **Brazilian State of Rio Grande do Sul webpage.** Available from URL: <http://www.rs.gov.br>. Accessed in Dec. 5th, 2007.
- [4] Hall IJ, Burke W, Coughlin, S, Lee, NC. **Population-Based Estimates of the Prevalence of Family History of Cancer Among Women.** Community Genetics 2001; 4:134-142.
- [5] Burke W. Contributions of Public Health to Genetics Education for Health Care Professionals. Health Education & Behavior, 2005; 32:668-675.
- [6] Eberl MD, Sunga A, Farrel C, Mahoney M. **Patients with a family history of cancer: identification and management.** Journal of the American Board of Family Medicine, 2005; 18:211-217.
- [7] Kelly KM, Shedlosky-Shoemaker R, Porter K, Remy A, DeSimone P, Andrykowski MA. **Cancer Family History Reporting: Impact of Method and Psychosocial Factors.** Journal Of Genetic Counseling 2007; 16:373-382.
- [8] Murff H J, Byrne D, Syngal S. **Cancer Risk Assessment: Quality and Impact of the Family History Interview.** American Journal of Preventive Medicine 2004; 27: 239-245.
- [9] Allen HJ, Briceno CA, Piver MS. **Assessment of Family Cancer History Colletion and Utilization in Patient Care.** Community Genetics 1998; 1:237-242.
- [10] Severin MJ. **Genetic susceptibility for specific cancers. Medical liability of the clinician.** Cancer 1999;86:2564–2569.

- [11]-Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe, R Khoury MJ. **Population-based study of the prevalence of family history of cancer: Implications for cancer screening and prevention.** Genet Med, 2006;8(9): 571-575.
- [12] Qureshi N, Wilson B, Santaguida P, Carroll J, Allanson J, Culebro RC, Brouwers M, Raina P. Collection and Use of Cancer Family History in Primary Care. Evidence Report/Technology Assessment Agency for Healthcare and Quality 2007;159
- [13] Lipworth TM, Fryzek JP, Foreed CM, Blot WJ, McLaughlin JK. **Comparison of surrogate with self-respondents regarding medical history and prior medication use.** Int J Epidemiol 2001; 30:303-308.
- [14] Garbers V, Toniolo PG, Taioli E. **Changes in self-reported family history of breast cancer with change in case-control status.** Eur J Epidemiol 2001; 17:517-520.
- [15] Bravi F, Bosetti C, Negri E, Laggiou, P, La Vecchia C. **Familii History of Cancer By Hospital Controls Was Satisfactorily Reliable.** Journal of Clinical Epidemiology, 2007; 60:171-175.
- [16] Caleffi M, Ashton-Prolla P, Weber B et al. **Breast cancer screening in 10,000 women of an underserved population in South Brazil: The NMAMAPOA cohort.** J Clin Oncol, 2005; 23(16S):877.
- [17] Smith RA, Caleffi M, Albert U-S, Chen THH, Duffy SW, Franceschi D, Nyström L. **Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care.** Breast J, 2006; 12(Suppl 1):S16-S26.
- [18] Claus EB, Risch N, Thompson D. **Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction.** Cancer, 1994; 73:643-651.
- [19] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C. **Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually.** J Natl Cancer Inst 1989; 81:1879–1886.

[20] Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. **Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice.** J Clin Oncol, 2003; 21(4):593-601.

[21] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. **A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.** Stat Med, 2005; 23:1111-1130.

[22] **American Society of Clinical Oncology webpage.** Available from URL: <http://www.asco.org> . Accessed in Dec 5th 2007.

[23] Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Deville P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA and Zelada-HedmanM. **Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium.** Am J Hum Genet 1998; 62:676-689.

[24] **National Comprehensive Cancer Network.** Available from URL <http://www.nccn.org>. Accessed in Dec 5th 2007.

[25] Li FP, Fraumeni JF Jr. **Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome?** Ann Intern Med 1969; 71(4):747-752.

[26] Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Presser J, Condie A, Kelsey AM, Harris M, Morris Jones PM, Binchy A, Crowther D, Craft AW, Eden OB, Gareth D, Evans R, Thompson E, Mann JR, Martin J, Mitchell ELD, Santibanez-Koref MF. **Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among Li-Fraumeni families.** Cancer Res 1994; 54:1298-1304.

[27] Eeles RA. **Germline mutations in the TP53 gene.** Cancer Surv 1995; 25:101-124.

[28] Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, Elstrodt F, van den Bos R, de Snoo A, Fat GT, Brekelmans C, Jagmohan S, Franken P, Verkuijlen P, van den Ouweland A, Chapman P, Tops C, Möslein G, Burn J, Lynch H, Klijn J, Fodde R, Schutte M **The CHEK2 1100delC mutation identifies families**

with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. Am J Hum Genet 2003; 72:1308-1314.

[29] Kirk J, Brennan M, Houssami N, Ung O. **An Approach To The Patient With a Family History of Breast Cancer.** Australian Family Physician 2006, 35:43-47.

[30] Kerber RA, Slattery ML. **Comparison of self-reported and data-base-linked family history of cancer in a case-control study.** American Journal of Epidemiology 1997; 146:244-248.

[31] Parent ME, Ghadirian P, Lacroix A, Perret C. **The reliability of recollections of family history : implications for the medical provider.** J Cancer Educ 1997; 12:114-120.

[32] Hughes KS, Roche C, Campbell CC, Siegel N, Salisbury L, Chekos A, Katz MS, Edell E. **Prevalence of Family History of Breast and Ovarian Cancer in a Single Primary Care Practice Using a Sel-Administered Questionnaire.** Breast Journal, 2003; 9(1):19-25.

[33] Hopwood P, Howell A, Lalloo F, Evans G. **Do Women Understand The Odds?Risk Perceptions and Recall of Risk Information in Women With a Family History of Breast Cancer.** Community Genetics, 2003; 6:214-233.

[34] Meiser B, Butow PN, Barratt AL, Schnieden V, Gattas M, Kirk J, Gaff C, Suthers G, Tuckers K. **Long-Term Outcomes of Genetic Counseling In Women At Increased Risk of Developing Hereditary Breast Cancer.** Patient Education and Counseling, 2001;44:215-225.

[35] Sifri RD, Wender R, Paynter N. **Cancer risk assessment from family history: gaps in primary care practice.** Journal of Family Practice 2002; 51(10):856.

[36] Dominguez FJ, Lawrence C, Halpern EF, Drohan B, Grinstein G, Blacl DM, Smith BL, Gadd MA, Specht M, Kopans DB, Moore RH, Hughes SS, Roche CA, Hughes KS. **Accuracy of self-reported personal history of cancer in an outpatient breast center.** Journal of Genetic Counseling 2007; 16(3): 341-345.

6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

6.1 PREVALÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU

Estimativas realizadas pelo INCA para o ano de 2008 indicam o surgimento de 466.730 casos novos de câncer (231.860 casos novos para o sexo masculino e 234.870 para o sexo feminino) no Brasil. O câncer de pele não-melanoma será o tipo mais incidente (115 mil casos novos), seguido pelos tumores de próstata (49 mil), mama (49mil), pulmão (27 mil), colorretal (27 mil), estômago (22 mil) e colo de útero (19 mil). Frente a tal perspectiva, tornam-se necessárias medidas de continuidade de investimentos em ações abrangentes para o controle do câncer nos mais diversos níveis de atuação. Em nível de atendimento primário, por exemplo, a promoção da saúde e a detecção precoce do câncer, assim como de possíveis fatores de risco, tornam-se imprescindíveis ⁴.

A amostra de pacientes incluídas no presente estudo é proveniente de 18 unidades do Programa de Saúde da Família (PSF), localizadas na cidade de Porto Alegre, totalizando 8.881 mulheres (distribuição das pacientes do estudo por PSF está sumarizada na Tabela 4). Embora não seja possível dizer que esta amostra seja representativa da população de Porto Alegre, pode-se dizer que é proveniente de um grupo de moradores da periferia da cidade, que compreende 07 regiões, totalizando 305 km² ou 64% da área do município e cerca de 35% de sua população total.

A prevalência de história de câncer em familiares de primeiro grau estimada neste estudo (25,04%) assemelha-se a dados de prevalência verificados por outros autores em estudos populacionais ^{11,12} (Figura 3). Esse dado evidencia uma relevante característica da história familiar de câncer em nível de população geral, a qual carece de atenção por parte de políticas públicas em saúde. Muitas são as implicações clínicas e econômicas na proposta de uma investigação mais sistematizada da história de câncer no RS, que permitiria identificar a demanda de pacientes que necessitam acompanhamento clínico periódico, com adoção de medidas para prevenção e diagnóstico precoce do câncer. Desse modo, essa informação tem impacto clínico e auxilia na estimativa do custo-efetividade da realização de programas de prevenção do câncer e rastreamento populacionais ¹¹.

6.2 CARACTERÍSTICAS DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU

Em relação às características da história de câncer em familiares de primeiro grau, identifica-se uma maior proporção de relatos de câncer nos genitores das probandas (mãe e pai), os quais totalizam 63,85% dos relatos. O número total de familiares de primeiro grau presentes por família não foi uma característica aferida no presente estudo. Contudo, a elevada proporção de relatos de câncer nos genitores evidencia que, possivelmente, o número de familiares de primeiro grau por paciente não interferiu na estimativa da prevalência da história de câncer nessa amostra. Além disso, a idade média das entrevistadas foi de 40.29 anos, uma idade em que geralmente a prole está constituída e os casos ocorrentes na família (de acordo com a distribuição da idade ao diagnóstico dos tumores mais comuns na

população geral) serão predominantes nos genitores e gerações anteriores (familiares de 2º e/ou 3º graus) (Figuras 4 e 5).

Em relação aos tipos tumorais relatados no sexo feminino evidencia-se a preponderância dos casos de câncer de mama, seguidos por câncer uterino, pulmonar, intestinal e ovariano. A maior frequência de relatos de câncer de mama pode ser decorrente de dois fatores principais: a) a prevalência deste tipo de neoplasia na população do sul do Brasil; b) o fato da amostra de mulheres informantes ser proveniente de um programa assistencial de atendimento e prevenção em saúde da mama. As idades médias ao diagnóstico dos casos de câncer de mama (47,79 anos) e ovário (43,71 anos) representam uma característica que necessita ser mais detalhadamente investigada e compreendida nessa população, uma vez que são inferiores ao descrito na literatura internacional e constituem, por si, critérios sugestivos para investigação de predisposição genética ao câncer de mama e ovário ^{64,66,113} (Tabela 5). Os tumores mais frequentemente descritos nos familiares do sexo masculino (pulmão, próstata, esôfago e estômago) seguem distribuição semelhante à estimada pelo INCA para o ano de 2008 (Tabela 6).

6.3 ESCOLARIDADE DA AMOSTRA

Em relação à escolaridade da amostra verifica-se a predominância de baixos níveis educacionais. A proporção de analfabetismo encontrada foi de 4,34%; 48,96% da amostra tinham primeiro grau incompleto e 16,94%, primeiro grau completo; portanto, 65,90% das participantes haviam estudado 8 anos, no máximo. Embora dados demográficos específicos e atualizados da população de usuários dos PSF incluídos nesta amostra não estejam disponíveis, o censo municipal mais recente indicou que nas sete regiões municipais, de onde foram recrutadas estas pacientes, o percentual médio de indivíduos com primeiro grau incompleto é de 49,20% e a taxa média de analfabetismo é 5,60% (Tabela 7).

Uma das limitações do presente estudo é conseqüente ao método de coleta de informação acerca da escolaridade da amostra. O total de anos de estudo por paciente não foi aferido, mas sim o grupo ao qual a paciente pertencia, de acordo com categorias pré-estabelecidas como, por exemplo, analfabetismo, 1º grau incompleto, 1º grau completo, etc. No entanto, algumas considerações podem ser feitas: a) trata-se de uma amostra de baixo nível educacional médio; b) à medida que a idade da paciente avança menores são os níveis educacionais. As mulheres mais jovens têm estudado por mais tempo quando comparadas às pacientes mais velhas, o que resulta das modificações sócio-culturais no município de Porto Alegre e no estado do Rio Grande do Sul nos últimos anos (Figuras 6-8).

Quando foram analisadas as amostras de consistência do relato da história familiar fornecido em dois momentos (questionário na unidade básica de saúde e avaliação com geneticista, n final = 1781), as categorias da escolaridade foram agrupadas de acordo com a Tabela 8 para a realização das análises estatísticas. Mesmo com análises alternativas, utilizando agrupamentos distintos das diversas categorias de escolaridade, observou-se que a ocorrência de inconsistências no relato da história de câncer em familiares de primeiro grau não está associada à escolaridade (Tabelas 9 e 10).

6.4 CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER NOS FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU

Uma vez que a presença de câncer em familiares de primeiro grau aumenta o risco pessoal de câncer de 2 a 4 vezes para vários tipos de tumores ¹², a consistência dessa informação é essencial para as estimativas de risco, assim como para a adoção de medidas preventivas e rastreamento necessários ¹¹.

Na amostra estudada houve boa concordância entre o relato inicial da história de câncer em familiares de primeiro grau e as informações fornecidas posteriormente nas entrevistas com realização de heredogramas. O coeficiente Kappa foi de 0,76; $p < 0.05$.

Na análise do intervalo de tempo entre a realização da entrevista inicial em nível de atendimento primário e a entrevista de avaliação genética, observou-se que nas pacientes do grupo 1 (aquelas com indicação de avaliação genética por história familiar positiva de câncer), o intervalo médio de tempo entre as entrevistas é maior nos casos em que as respostas são inconsistentes (t: 2,011; p: 0,047) (Tabela 11).

Essas inconsistências poderiam ser decorrentes do surgimento de novos casos de câncer no período entre as entrevistas.

6.5 CONSISTÊNCIA DO RELATO DE CÂNCER EM FAMILIARES ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS

Os documentos comprobatórios do diagnóstico de câncer em familiares analisados neste estudo incluíram laudos anatomopatológicos, atestados de óbito e laudos médicos. Um total de 147 documentos foi revisado em um subgrupo de pacientes submetidos à avaliação de risco genético para câncer por relato de história familiar positiva. Deste total, 143 foram considerados válidos com as informações relativas ao tipo de câncer e 121, válidos para a verificação da idade ao diagnóstico. Na amostra total, a consistência em relação ao tipo de câncer (localização topográfica do tumor) foi evidenciada em 116 casos (81,11%) e a consistência em relação à idade ao diagnóstico em 113 casos (93,38%) (Figuras 9 e 10).

A distribuição dos documentos comprobatórios utilizados na verificação dos relatos de diagnósticos, tipo e idade ao início do câncer, está representada na Figura 11. Os tumores mais consistentemente relatados estão representados na Figura 12.

6.6 CONSISTÊNCIA DO RELATO DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS

Do total de 81 documentos comprobatórios verificados nos familiares de primeiro grau, constatou-se a existência de 06 casos (7,40%) de tumores benignos originalmente relatados como malignos. Desse modo, a consistência em relação ao

relato de diagnóstico de neoplasia maligna no familiar é de 92,59%. A consistência em relação ao tipo de câncer (localização topográfica do tumor) foi evidenciada em 64 casos (79,01%) e a consistência em relação à idade ao diagnóstico em 63 casos (92,64%) (Figuras 13 e 14).

Os tumores mais consistentemente relatados nos familiares de primeiro grau foram: mama (37,03%), pulmão (7,40%), ovário (6,25%), cólon (6,25%), esôfago (3,70%) e pele não-melanoma (3,70%).

6.7 INCONSISTÊNCIAS NO RELATO DA HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER ATRAVÉS DA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS COMPROBATÓRIOS

As distribuições dos tumores inconsistentes em relação ao diagnóstico e ao tipo de câncer relatado estão representadas nas Tabelas 12 e 13.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 EM RELAÇÃO AO OBJETIVO GERAL: “DETERMINAR A PREVALÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU EM UMA AMOSTRA DE BASE POPULACIONAL DO SUL DO BRASIL”.

A prevalência da história relatada de câncer em familiares de primeiro grau, observada em 8.881 mulheres, atendidas em unidades do Programa Saúde da Família (PSF), das regiões Centro-Sul, Sul, Extremo-Sul e do Arquipélago (ilhas) de Porto Alegre foi de 25,04%.

7.2 EM RELAÇÃO AO PRIMEIRO OBJETIVO ESPECÍFICO: “DETERMINAR A CONSISTÊNCIA DA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU EM UMA AMOSTRA DE MULHERES COM E SEM RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA NO SUL DO BRASIL”.

Na amostra estudada (1.797 mulheres) houve concordância satisfatória entre o relato inicial da história de câncer em familiares de primeiro grau e as informações fornecidas posteriormente nas entrevistas com realização de heredogramas. O coeficiente Kappa foi de 0,76; $p < 0.05$.

As inconsistências do relato não estavam associadas aos baixos níveis educacionais da amostra (Qui-quadrado: 2,027; $p: 0,363$).

7.3 EM RELAÇÃO AO SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO: “VERIFICAR A CONSISTÊNCIA DO DIAGNÓSTICO RELATADO NA HISTÓRIA DE CÂNCER EM FAMILIARES DE PRIMEIRO GRAU NUMA AMOSTRA DE MULHERES COM RISCO GENÉTICO PARA CÂNCER DE MAMA NO SUL DO BRASIL”

Um total de 147 documentos comprobatórios foram utilizados para a verificação dos casos de câncer relatados nos familiares. Deste total, 81 documentos pertenciam a familiares de primeiro grau. A consistência em relação ao relato do diagnóstico de neoplasia maligna nos familiares de primeiro grau foi de 92,59%. A consistência em relação ao relato do tipo de câncer (localização topográfica do tumor) foi evidenciada em 64 casos do total de 75 diagnósticos de câncer verificados (85,33%) e a consistência em relação à idade ao diagnóstico foi de 92,64%.

Na amostra geral de familiares (independente do grau de parentesco), a consistência em relação ao relato do tipo de câncer e da idade ao diagnóstico foi de 81,11% e 93,38%, respectivamente.

7.4 CONCLUSÃO FINAL

O presente estudo caracterizou-se como uma das primeiras investigações sistemáticas em relação à prevalência e consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau em nosso estado.

A tendência de aumento do número de casos de câncer é inquestionável na atual fase de transição epidemiológica do Brasil. Os algoritmos utilizados para a identificação de indivíduos que se encontram em situação de alto risco para síndromes de predisposição hereditária ao câncer são, predominantemente,

fundamentados em características da história familiar de câncer. A informação sobre a história familiar de câncer permite identificar indivíduos e famílias que necessitam acompanhamento especializado, com início mais precoce de rastreamento e seguimento clínico periódicos. Desse modo, a coleta e a consistência da história familiar de câncer assumem importante papel para a prática de ações e cuidados de saúde na prevenção ao câncer.

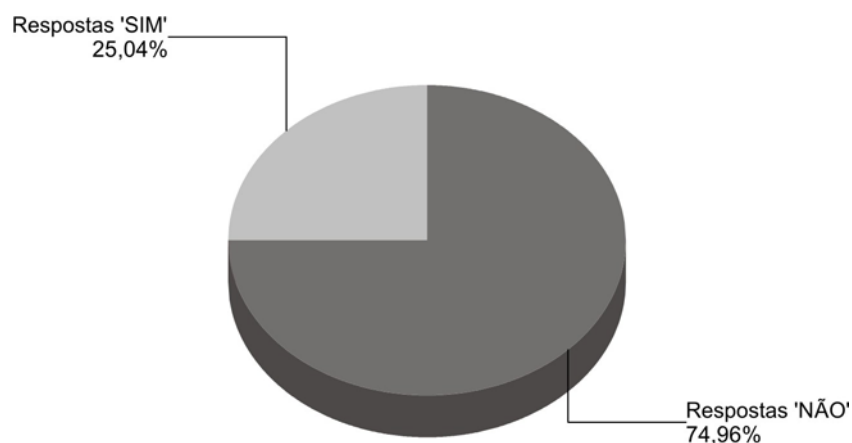
No entanto, existem algumas limitações práticas para a instituição de uma rotina de coleta da história familiar de câncer em nível de atendimentos primários. Sabe-se que a situação vigente dos atendimentos de saúde, com serviços hospitalares e ambulatoriais lotados e profissionais sobrecarregados com a enorme demanda de pacientes a ser atendida em pequeno espaço de tempo, dificulta a prática rotineira da coleta da história familiar de câncer nos atendimentos normalmente realizados. Adicionalmente, as dificuldades encontradas para a confirmação dos casos de câncer relatados, seja através da busca de laudos anátomo-patológicos ou de laudos médicos, evidencia a necessidade de discussão da importância dos registros de câncer de base populacional em nosso meio. A organização e manutenção desses registros possibilitaria o acesso a informações fidedignas sobre os diagnósticos dos pacientes, com importância tanto para a prática assistencial quanto para a realização de pesquisas epidemiológicas. Em nosso meio, as equipes de registros de câncer de base populacional exercem seu trabalho enfrentando as mais variadas dificuldades e restrições. Há também a necessidade do estabelecimento de um compromisso por parte das instituições que prestam cuidados em saúde em armazenar as informações e o material remanescente do exame (por exemplo: blocos de parafina contendo fragmentos de tecido tumoral) referentes aos

diagnósticos anátomo-patológicos dos pacientes e disponibilizá-las aos mesmos e suas famílias quando necessário.

Os cuidados de prevenção e diagnóstico precoce de novos casos de câncer prescindem da observação, investigação e identificação de fatores de risco associados à doença, com a adoção de um conjunto de medidas com ações integradas em saúde.

Na amostra de mulheres avaliadas no presente estudo houve prevalência do relato da história de câncer em familiares de primeiro grau similar à encontrada em outras populações. Houve concordância satisfatória entre o relato inicial da história de câncer em familiares de primeiro grau e as informações fornecidas posteriormente nas entrevistas com realização de heredogramas. Salienta-se que as inconsistências do relato não estavam associadas aos baixos níveis educacionais da amostra. Com base nesta perspectiva, pode-se inferir que a coleta sistemática da história familiar de câncer, em nível de atendimento primário poderia configurar-se como um adequado recurso de identificação de indivíduos em situação de risco para o desenvolvimento de câncer em nosso meio.

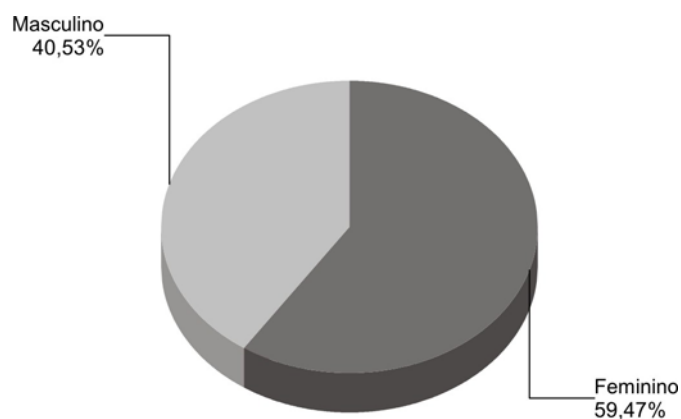
ANEXOS 1



Total de respostas 'Sim': 2224 [25.04%; IC (95%): 24.14-25.94]

Total de respostas 'Não': 6657

Figura 3 – Familiar de 1º grau com câncer (n = 8881)



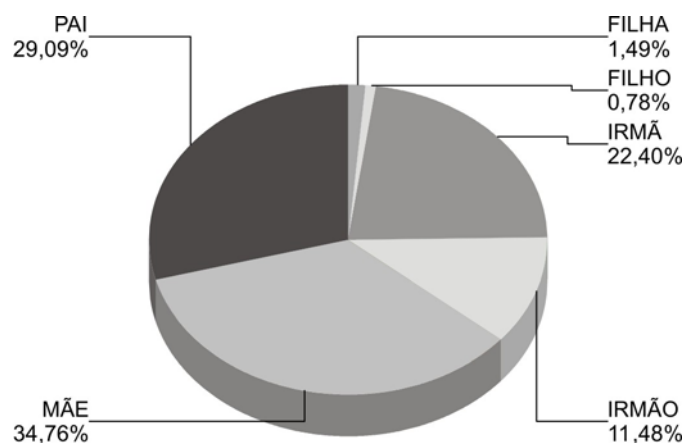
Total de familiares masculinos: 1480

Total de familiares femininos: 2172

Total 3652

Obs.: Total de familiares de primeiro grau afetados com câncer e relatados pelos 2.224 probandos (um probando pode ter mais de um familiar de 1º grau afetado por câncer).

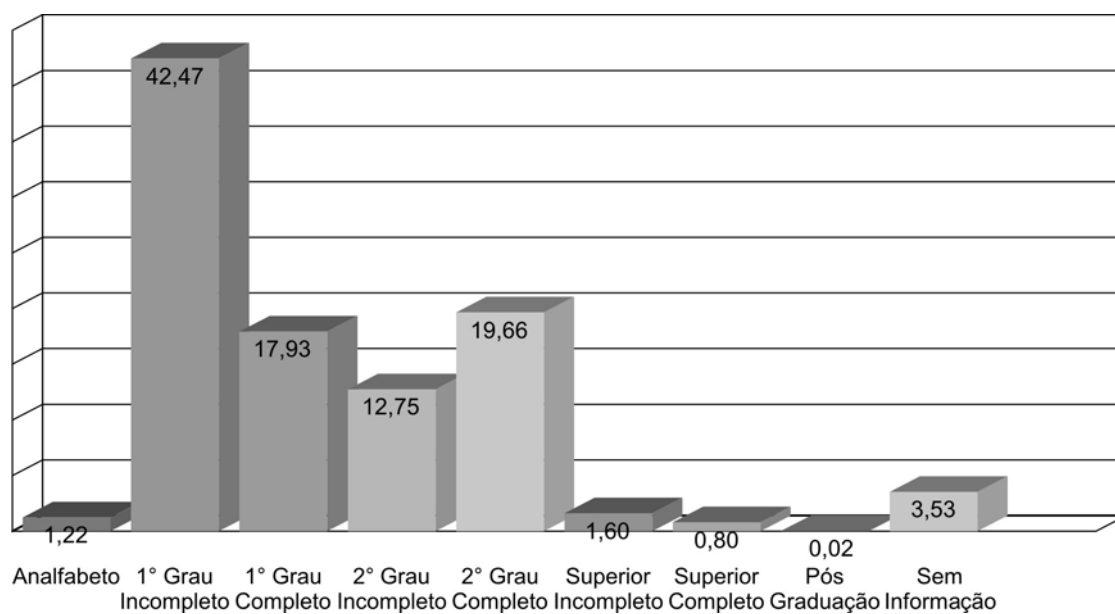
Figura 4 – Gênero dos familiares afetados (n = 2822)



Filha:	42	Irmão:	324
Filho:	22	Mãe:	981
Irmã:	632	Pai:	821

* 2.224 indivíduos relataram história de câncer em familiar de primeiro grau, com um total relatado de 2.822 familiares de primeiro grau afetados, com informação válida quanto ao tipo de familiar de primeiro grau (um indivíduo pode relatar história de mais de um familiar de primeiro grau afetado por câncer).

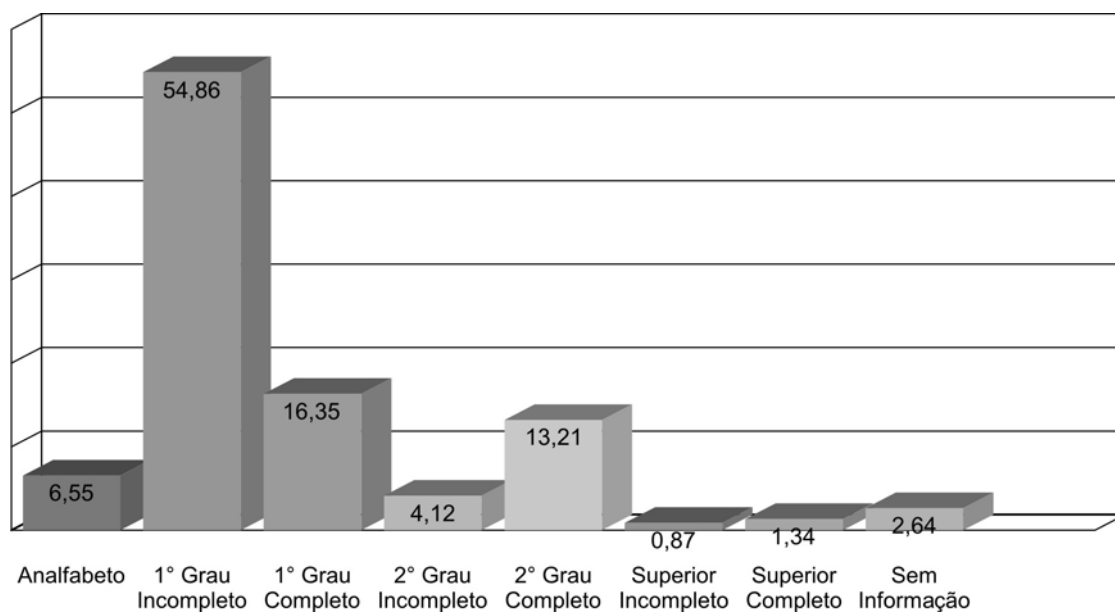
Figura 5 – Distribuição por familiar de primeiro grau afetado (n = 2822*)



Números absolutos por grupo (n total na faixa etária = 4.242)

Analfabeto:	52
1º grau incompleto:	1802
1º grau completo:	761
2º grau incompleto:	541
2º grau completo:	834
Superior incompleto:	68
Superior completo:	34
Pós-graduação:	1
Sem informação:	150

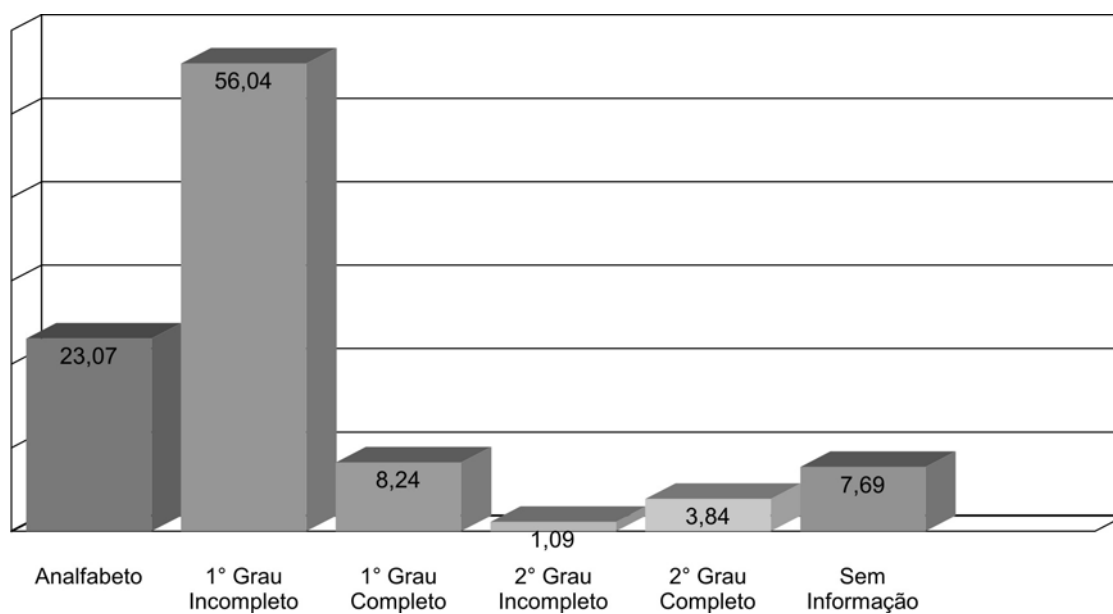
Figura 6 – Escolaridade das mulheres atendidas por categoria (%): faixa etária de 15 – 39 anos



Números absolutos por grupo (n total na faixa etária = 4.457)

Analfabeto:	292
1º grau incompleto:	2445
1º grau completo:	729
2º grau incompleto:	184
2º grau completo:	589
Superior incompleto:	39
Superior completo:	60
Sem informação:	118

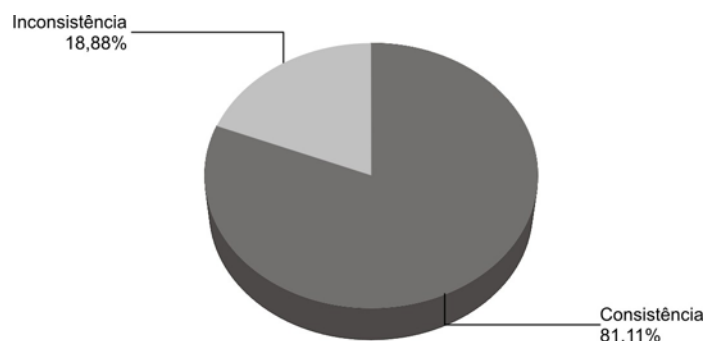
Figura 7 – Escolaridade das mulheres atendidas por categoria (%): faixa etária de 40 - 69 anos



Números absolutos por grupo (n total na faixa etária = 182)

Analfabeto:	42
1º grau incompleto:	102
1º grau completo:	15
2º grau incompleto:	2
2º grau completo:	7
Sem informação:	14

Figura 8 – Escolaridade das mulheres atendidas por categoria (%): faixa etária de 70 - 99 anos

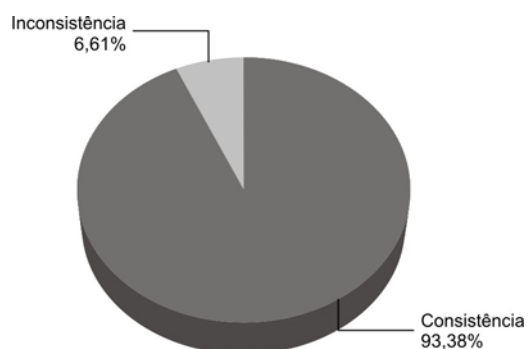


Consistentes: 116

Inconsistentes: 27

n = 143 laudos válidos (excluídos 04 documentos comprobatórios incompletos)

Figura 9 – Consistência da história familiar quanto ao tipo de câncer. Amostra total

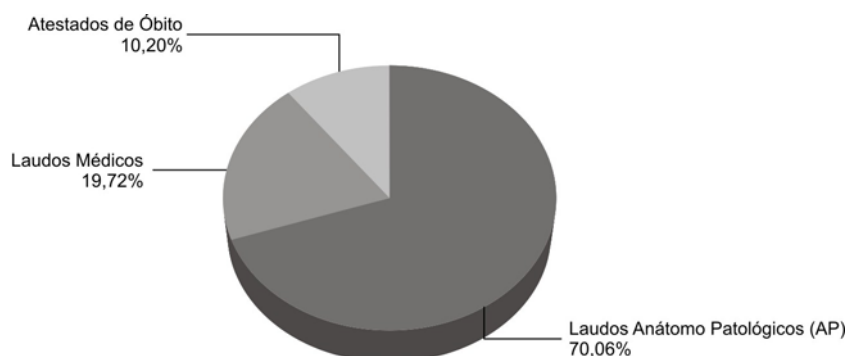


Consistências: 113

Inconsistências: 08

Total: 121 (excluídos 26 documentos comprobatórios incompletos)

Figura 10 – Consistência da história familiar quanto à idade ao diagnóstico. Amostra total



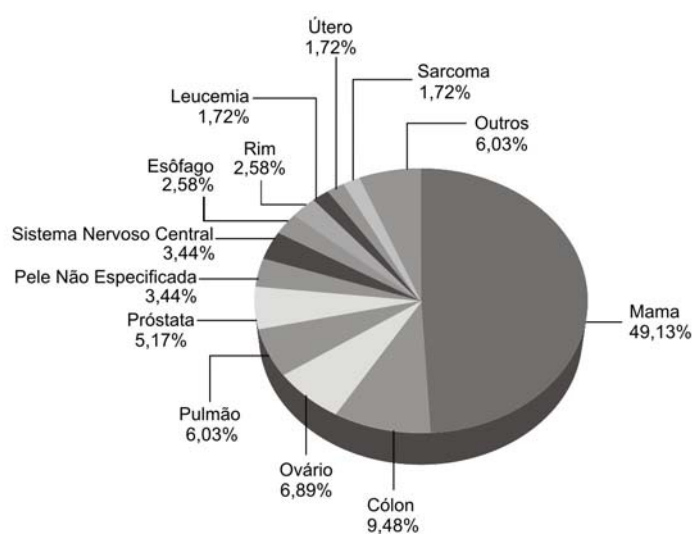
Laudos anatomopatológicos (AP): 103

Atestados de óbito: 15

Laudos médicos: 29

Total: 147 laudos

Figura 11 - Documentos comprobatórios coletados. Amostra



Mama: 57

Cólón: 11

Ovário: 08

Pulmão: 07

Próstata: 06

Pele - inespecífico: 04

Sistema Nervoso Central: 04

Esôfago: 03

Rim: 03

Leucemia: 02

Útero: 02

Sarcoma: 02

Outros:

Colo-útero: 01

Melomama: 01

Estômago: 01

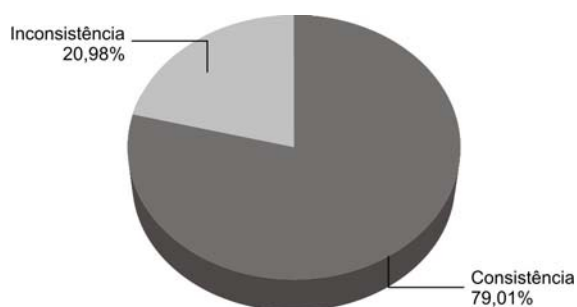
Pâncreas: 01

Bexiga: 01

Oral: 01

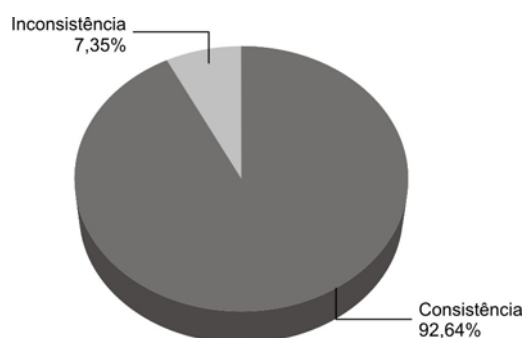
Tireóide: 01

Figura 12 – Tumores consistentes em relação ao tipo de câncer relatado. Amostra geral



Consistências: 64
Inconsistências: 17
Total (n válido) 81

Figura 13 – Consistência em relação ao tipo de câncer relatado. Familiares de primeiro grau



Consistências: 63
Inconsistências: 05
Total n válido: 68 (excluídos 13 documentos comprobatórios incompletos)

Figura 14 – Consistência da história familiar quanto à idade ao diagnóstico. Familiares de primeiro grau.

Tabela 4 - Distribuição das pacientes incluídas no estudo por unidade de Programa da Saúde da Família (PSF)

Unidade PSF	n	%
Castelo	938	10,56
Belém Velho	814	9,16
Cidade de Deus	754	8,49
Morro da Cruz	707	7,96
Alto Erechim	618	6,95
Alto Embratel	554	6,23
Chácara do banco	540	6,08
Macedônia	505	5,68
Morro dos Sargentos	481	5,41
Rincão (Belém Velho) *	429	4,83
Marinheiros	401	4,51
Ponta Grossa	381	4,29
Campos do Cristal	367	4,13
Ilha da Pintada	355	3,99
Restinga	299	3,36
5° Unidade	232	2,61
Belém Novo	190	2,13
Lami	184	2,07
Pitinga	132	1,48
TOTAL	8881	100

* A unidade de Saúde Rincão é pertencente à área de cobertura do PSF Belém Velho

Tabela 5- Dez tumores mais freqüentemente relatados nos familiares de 1º grau e idade média relatada ao diagnóstico – sexo feminino

Câncer	n (%)	Idade média
Mama	409 (27,44)	47.79
Útero	346 (23,22)	45.79
Pulmão	86 (5,77)	54.35
Cólon	85 (5,70)	56.02
Ovário	76 (5,10)	43.71
Estômago	53 (3,55)	55.06
Leucemia	52 (3,48)	40.25
Fígado	44 (2,95)	57.32
Esôfago	38 (2,55)	59.03
Colo do útero	34 (2,28)	42.21

Obs. Número total de tumores com informação completa quanto ao tipo de câncer e idade ao diagnóstico relatado em familiares de 1º grau do sexo feminino: 1.490

Tabela 6 - Dez tumores mais freqüentemente relatados nos familiares de 1º grau e idade média relatada ao diagnóstico – sexo masculino

Câncer	n (%)	Idade média
Pulmão	204 (19,84)	59.53
Próstata	141 (13,71)	67.40
Esôfago	100 (9,72)	55.47
Estômago	96 (9,33)	56.28
Cabeça e pescoço	92 (8,94)	54.55
Cólon	79 (7,68)	54.71
Fígado	47 (4,57)	56.53
Leucemia	45 (4,37)	45.36
Sistema nervoso central	31 (3,01)	47.32
Cavidade oral	25 (2,43)	51.76

Obs. Número total de tumores com informação completa quanto ao tipo de câncer e idade ao diagnóstico relatado em familiares de 1º grau do sexo masculino: 1.028

Tabela 7 – Escolaridade da amostra geral

Categoria	n	%
Analfabetismo	386	4,34
1º grau incompleto	4349	48,96
1º grau completo	1505	16,94
2º grau incompleto	727	8,18
2º grau completo	1430	16,10
Superior incompleto	107	4,20
Superior completo	94	1,05
Pós-graduação	1	0,01
Sem informação	282	3,17
Total	8881	100

n = 8881

Tabela 8 – Distribuição da amostra estudada por escolaridade

Escolaridade (categoria)	n	%
Analfabeto	79	4,40
< 8 anos	951	52,98
8 -10 anos	427	23,79
≥ 11 anos	338	18,83
Total	1795	100,00

Tabela 9 – Escolaridade versus consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau obtida em dois momentos: Unidade Básica de Saúde e Avaliação do Risco Genético (Análise 1).

Escolaridade	Consistência: Sim n (%)	Consistência: Não n (%)	Total n (%)
< 8 anos	897 (87,5)	128 (12,5)	1025 (100,0)
8 – 10 anos	378 (90,0)	42 (10,0)	420 (100,0)
≥ 11 anos	293 (87,2)	43 (12,8)	336 (100,0)
Total	1568 (88,0)	213 (12,0)	1781 (100,0)

Tabela 10 –Escolaridade versus consistência da história de câncer em familiares de primeiro grau obtida em dois momentos: Unidade Básica de Saúde e Avaliação do Risco Genético (Análise 2).

Escolaridade	Consistência: Sim n (%)	Consistência: Não n (%)	Total n (%)
Analfabeto	70 (89,7)	8 (10,3)	78 (100,0)
1º grau incompleto	827 (87,3)	120 (12,7)	947 (100,0)
1º grau completo	258 (90,2)	28 (9,8)	286 (100,0)
2º grau incompleto	120 (89,6)	14 (10,4)	134 (100,0)
2º grau completo	250 (88,3)	33 (11,7)	283 (100,0)
3º grau	43 (81,1)	10 (18,9)	53 (100,0)
Total	1568 (88,0)	213 (12,0)	1781 (100,0)

$$\chi^2 = 2.027; p = 0.363$$

Tabela 11 – Intervalo médio de tempo transcorrido entre o primeiro e o segundo relato da história familiar de câncer.

Pacientes	n	Intervalo de tempo (média em semanas)	DP
Grupo 1	885	3,3141	6,33802
Grupo 2	910	15,6703	9,09630
Total	1795	9,5783	9,99509

Tabela 12 – Distribuição de inconsistências quanto ao diagnóstico de câncer - amostra geral

Câncer descrito pelo paciente	Número de casos	Diagnóstico verificado
Mama	02	Fibroadenoma e lipoma
Colo de útero	01	Infecção cérvix uterina
Tireóide	01	Bócio colóide
Útero	01	Miomatose uterina
Sistema Nervoso Central	01	Cisto sebáceo
Sarcoma ósseo	01	Cisto hemorrágico
Melanoma	01	Nevo melanocítico
Câncer inespecífico	01	Miomatose uterina
Total	09	

Tabela 13 – Distribuição dos tumores inconsistentes quanto ao relato de tipo de câncer - amostra geral

Tumor informado na entrevista	Tumor informado no laudo	Número de casos
Pâncreas	Fígado	01
Mama	Melanoma	01
Mama	Pele não especificada	01
Mama	Útero	01
Otorrinolaringológico	Linfoma	01
Otorrinolaringológico	Esôfago	01
Otorrinolaringológico	Cavidade oral	02
Cólon	Estômago	01
Esôfago	Pâncreas	01
Esôfago	Cavidade oral	01
Ovário	Útero	01
Ovário	Cólon	01
Rim	Estômago	01
Próstata	Esôfago	01
Leucemia	Sistema nervoso central	01
Colón	Linfoma	01
Pele - inespecífico	Sarcoma	01
Total		18

ANEXOS 2

1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) 1

2 - Termo consentimento livre e esclarecido (TCLE) 2

3 - Ficha de risco

4 - Produção científica no período:

a) Artigo científico: "Implementation of a genetic cancer risk assessment program within a breast cancer screening cohort in an underserved population" submetido à revista "Cancer Detection and Prevention"

b) Apresentação de pôsteres em Congressos Internacionais

Roth FL, Palmero EI, Bochi C, Kalakun L, Schuler-Faccini L, Giuglini R, Caleffi M, Ashton-Prolla P. Frequency and accuracy of the first-degree family history of cancer. Abstract 1004. Aceito como pôster para o 11th International Congress of Human Genetics. Agosto de 2006. Brisbane, Austrália.

Roth FL, Palmero EI, Bochi C, Kalakun L, Schuler-Faccini L, Giuglini R, Caleffi M, Ashton-Prolla P. Frequency and accuracy of the first-degree family history of cancer in a community based sample of women with low literacy in the South of Brazil. Resumo número 1549 apresentado como pôster no 2007 ASCO annual meeting. In: *J Clin Oncol* 2007 Annual Meeting Proceedings Part I Vol 25 No. 18S (supplement).

c) Confecção de Material Educativo (Folder) do Grupo de Genética do Núcleo Mama Porto Alegre, destinado para pacientes e familiares.

Implementation of a genetic cancer risk assessment program within a breast cancer screening cohort in an underserved population.

Edenir I. Palmero PhD^{a,b}, Maira Caleffi MD,PhD^c, Lavínia Schüler-Faccini MD,PhD^{a,d,e}, Fernanda L. Roth MD^f, Luciane Kalakun RN, MSc^g, Giovana Skonieski RN^c, Roberto Giugliani MD, PhD^{a,d,e}, Suzi A. Comey PhD^h, Patricia Ashton-Prolla MD, PhD^{* a,b,d-f}

Author's affiliations:

- (a) Post-Graduate Course in Genetics and Molecular Biology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.
- (b) Genomic Medicine Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.
- (c) Núcleo Mama Porto Alegre and Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Brazil
- (d) Medical Genetics Service, HCPA, Brazil.
- (e) Department of Genetics, UFRGS, Brazil
- (f) Post-Graduate Course in Medicine, UFRGS, Brazil.
- (g) Post-Graduate Course in Epidemiology, UFRGS, Brazil.
- (h) Department of Statistics, Mathematics Institute, UFRGS, Brazil.

Short title: Genetic risk assessment for breast cancer.

Category: Original article

Authors key words: Hereditary cancer syndromes, breast cancer, genetic counseling.

Total number of counts of each: (1) authors: 9; (2) text files: 1; (3) table files 2; (4) figures and illustrations: 2 figures; (5) permissions accompanying cover letter: not applicable

Corresponding author:

Patricia Ashton-Prolla, MD, PhD, FACMG
Serviço de Genética Médica de Porto Alegre
Centro de Pesquisas, 3º. andar
Rua Ramiro Barcelos 2350
90035-903 Porto Alegre RS
Brazil
e-mail: pprolla@hcpa.ufrgs.br
Tel.: + 55 51 2101-8011
Fax: + 55 51 2101-8010

ABSTRACT

Background: In April of 2004, a large population-based cohort study (the Núcleo Mama Porto Alegre – NMAMA Cohort) was started in Porto Alegre, Brazil, to collect data on breast cancer (BC) risk factors and test a model for community-based BC screening in an underserved population. **Methods:** At inclusion, all patients answered a questionnaire about family history (FH), designed to identify patients with an increased likelihood of carrying germline mutations in *BRCA* and other breast cancer predisposition genes. Patients with a positive FH were referred to genetic cancer risk assessment (GCRA), where medical and family histories were obtained and lifetime BC risk estimates (LBCRE) and prior probabilities of carrying a *BRCA* mutation were calculated. Three BC risk categories were established: a) average-slightly increased risk (LBCRE < 20%); b) moderate-high risk (LBCRE ≥ 20%) and c) pedigree suggestive of BC predisposition syndrome (BCPS). **Results:** A total of 9234 women were enrolled in the NMAMA cohort and 1247 were referred to GCRA. A total of 345 (27.7%) women did not reach or declined GCRA. Of the remaining 902 women, fifty-five (8.0%) were classified as being at moderate-increased risk, and 214 (23.7%) had pedigrees suggestive of a BCPS; an unexpected high number of families with criteria for Li-Fraumeni-like syndrome were identified. Women at higher risk categories were referred to more intensive follow-up and/or screening protocols.

Conclusions: The large proportion of GCRA attenders (72.3%), indicates that the program was well accepted by the community and is feasible, regardless of potential cultural, economic and social barriers.

Condensed abstract: The study describes the implementation and preliminary results of a genetic cancer risk assessment program within a mammographic screening cohort in Southern Brazil. The program was well accepted by the community and is feasible, regardless of potential cultural, economic and social barriers.

Acknowledgements and sources of support: The Núcleo Mama (NMAMA) Cohort, from which the patients derive, is maintained by Associação Hospitalar Moinhos de Vento, in a partnership with Instituto da Mama do Rio Grande do Sul and the Municipal Health Agency from Porto Alegre. The authors are indebted to Bernardete Weber, Karen Barboza de Pereira, Diego Pasetto, Cristina Brinkmann de Oliveira Netto, Ana Cecília Mano de Azevedo, Ademar Bedin Júnior, Luciane Poletto Antunes, Juliana Zignani, Fávio Marcel Telis Gonzalez, Luciano Artico, Patricia Izetti Lisbôa Ribeiro, Ernestina Aguiar, Juliana Giacomazzi, Érica Batassini, Susana Mayer Moreira, Vanessa Belo Reyes and the NMPOA team for their help with the recruitment, evaluation and follow-up of the patients included in this study. We also wish to thank Drs. Juan Clinton Llerena Jr, Pierre Hainaut, Victor Penchaszadeh, Maria Isabel Waddington Achatz, Philip Kivitz and C. Kent Osborne for their stimulating discussions about the design and implementation of this program. This study was supported by a grant from Susan G. Komen for the Cure (POP0403033), and in part by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa –FIPE, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (# 04-170) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - PRODOC grant number 00202/03-7). EI Palmero was supported in part by grants from The International Agency for Research in Cancer (IARC) and CNPq (process number 203732/2005-7).

INTRODUCTION

Demographic data.

Latin America (LA) is a continent formed by medium-to-low income countries with evolving health indicators towards patterns seen in developed countries. The population has an extensive ethnic and cultural diversity, determined by their history and different degrees of admixture between native and immigrant populations [1]. Brazil is the largest and most populated country in LA, with 160 million inhabitants. Brazil's GNP is 750 billion dollars (world's 8th) and the per capita income, 4.800 dollars (world's 39th) per year. The infant mortality rate is 42/1000 live births and 83% of the population is alphabetized [2, 3]. Rio Grande do Sul (RS), Brazil's southernmost State, corresponds to about 7% of the national area and has approximately 10 million inhabitants. Around 82% of the population lives in urban areas, 93.5% is alphabetized, and the infant mortality rate is about 15/1000 live births [2, 3]. Its population has received significant immigration from European and Eastern-European countries [4]. Interestingly, a few genetic disorders have been reported as exceedingly common in this region [5-7]. Porto Alegre, the capital of RS, has about 1.3 million inhabitants corresponding to 13.4% and 0.8% of the population of the state and the country, respectively [8].

Health care and genetic services in Brazil

The Brazilian constitution guarantees the right to medical assistance to every citizen and at least 75% of the population depends almost entirely on health care provided by the government. Primary, secondary and tertiary health care in the public sector is provided by the system called "SUS" (Sistema Único de Saúde). A special program of SUS designed for primary, community-based health care is called "Programa Saúde da Família" (Family Health Program, PSF). It was created in the mid-90's and is based upon multidisciplinary health care teams, composed by a physician, a nurse, one or two nurse assistants and 4-6 lay community

health workers ('community agents') that deliver primary health care to a geographically defined group including approximately 600 families. PSF has expanded rapidly in the country and nowadays covers about half of the population [9-12].

Genetic services in Brazil are mainly centered in teaching hospitals of major cities. With few exceptions, departments of health at city, provincial and national levels do not have explicit policies for the prevention and care of people with genetic disorders. Only two public services that provide genetic counseling for individuals at-risk for hereditary cancer exist in Rio Grande do Sul and they are located in tertiary care centers. Cancer genetic testing *per se* is not yet covered by SUS or private health insurance [13-15].

Breast cancer in Brazil and Rio Grande do Sul.

Breast cancer (BC) is the first cause of cancer-related deaths in Brazilian women of all ages. In RS, BC incidence rates for 2006 were 88.8 as compared to national rate of 51.7 per 100.000 individuals. It is the first cause of cancer-related deaths in young women (30-49 years) and BC-related mortality is increasing [16]. Porto Alegre has one of the country's highest BC incidence and mortality rates [17, 18].

Hereditary breast cancer (HBC)

Of all BC cases, an estimated 5-10% is hereditary, i.e., caused by a germline mutation in a predisposition gene that confers to its carrier a significantly higher cancer risk [19-21]. Germline mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* are related to an increased risk for BC, ovarian cancer (OC) and other tumors in a syndrome called HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer). Clinically significant *BRCA* mutations are estimated to occur in 1 in 300 to 500 persons in the general population [22-27]. Other BC-predisposition genes, such as *TP53* (associated to Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes, LFS/LFL) [28-30] and *CHEK2* (associated to Hereditary Breast and Colon Cancer syndrome, HBCC) [31] have been identified and are thought to have important, albeit lower contributions to hereditary breast

cancer (HBC) [32, 33]. The identification of individuals at risk for HBC is important to ensure that appropriate cancer risk reduction strategies are adopted by this individual and his/her at-risk family members [34].

Specific features in the family history may suggest the diagnosis of an HBC syndrome, i.e. pre-menopausal BC, male BC, bilateral BC and family history of breast and ovarian cancer [35]. Not much attention has been given to the identification and study of these features in the community and in primary health care services [36-39]. In Brazil, data on HBC or prevalence of germline mutations in BC predisposition genes are scarce and especially in Southern Brazil, they are inexistent [40-43].

MATERIALS AND METHODS

Implementation of a genetic cancer risk assessment program in Southern Brazil

In April of 2004, a large population-based cohort study (the Nucleo Mama Porto Alegre – NMPOA Cohort) was started in Porto Alegre through a partnership of non-profit community-based organizations, government, academic and private entities. The cohort intends to collect demographic and epidemiologic data of a large sample of women and test a model for community-based BC screening in an underserved population [44, 45].

Patient recruitment

Health care professionals and community agents of the PSF units engaged in the NMPOA cohort were trained in basic aspects of hereditary cancer, recognition of at-risk patients and referral strategies. From April 2004 through March 2006, women at or above age 15 years visiting one of 18 these PSF units were included in the cohort. Family history (FH) of breast cancer and other tumors was assessed in all patients and is the basis for the study described here as the genetic cancer risk assessment (GCRA) program of the NMPOA cohort.

At inclusion, all patients responded to a brief FH questionnaire (Table 1) including features that have been associated with an increased likelihood of clinically significant *BRCA* mutations [35, 46-49]. In addition, a question about FH of BC and/or colon cancer was included due to a previous suggestion of a higher than expect prevalence of such association in cancer genetic clinics of Porto Alegre [50]. Patients older than 18 years answering positively to at least one of these questions were referred to GCRA and invited to participate in this study. Ethical approval was obtained from the ethics committees of the institutions involved in the study and inclusion required signature of informed consent. Active recruitment was initiated after 6 months if patients referred by the PSF did not reach NMPOA and consisted of three attempts to schedule a visit by telephone, followed by an invitation letter and a search for the patient by community agents. If all strategies failed, or if three scheduled appointments were not kept, no further contact attempts were made.

Genetic Cancer Risk Assessment (GCRA)

Genetic evaluation included medical and family histories recorded in detailed pedigrees with information traced as far backwards and laterally as possible, extending to paternal lines and including a minimum of three generations. Confirmation of the cancer FH was attempted in all cases and pathology reports, medical records and/or death certificates were obtained whenever possible. Lifetime breast cancer risk estimates (LBCRE) were obtained using the Claus, Gail and Tyrer-Cuzick models [51-54]. Three BC risk categories were established. Patients were considered at average-slightly increased risk when the LBCRE were < 0.2 (20%) using all three models. If the estimate by at least one of the models was ≥ 0.2 (20%), patients were classified as moderate-high risk. All patients fulfilling criteria for a BC predisposition syndrome (BCPS) were considered at high risk. For the clinical diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndromes, the National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) and American Society of Clinical Oncology (ASCO) criteria were used [55-57]. In addition, prior probabilities of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation were determined for each patient using mutation prevalence tables and the Penn II risk model [49, 53, 58]. All pedigrees were reviewed by at least two clinical geneticists to assess presence of criteria for LFS, LFL, HBCC or other cancer predisposition syndromes. For LFS, the original criteria described by Li and Fraumeni [28] were used; for LFL, pedigrees were classified according to the criteria of Birch [29] and Eeles [30] and for HBCC, the Meijers-Heijboer criteria were used [31]. Genetic testing was offered to patients fulfilling LFS, LFL, HBCC criteria and for those with HBOC whose FH fulfilled the ASCO criteria and/or who had a prior probability of carrying a *BRCA* mutation $\geq 30\%$. Testing included mutation analysis of one or more of four breast cancer predisposition genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* and *CHEK2*) and its results will be described elsewhere. A general overview of the study is depicted in Figure 1.

Follow up

All patients were encouraged to perform monthly breast self-examinations (BSE). Women in the average-slightly increased risk category were referred back to their PSF for prospective follow-up as determined by age and other non-genetic risk factors. Patients in the moderate-increased risk category and those fulfilling criteria for a BCPS were referred to clinical breast evaluations at 6 month-intervals; annual mammography and breast ultrasound were added for all patients between ages 40-69 and under the age of 50 years, respectively, or whenever indicated by the clinical examination. Those with an increased risk for tumors other than BC were referred to tertiary care centers for inclusion in comprehensive cancer screening programs. After conclusion of GCRA, written reports and a brochure with key information about BC prevalence, treatment and prevention, as well as information about HBC, were mailed to all patients.

RESULTS

Description of the population served by the program

Women enrolled in this study were residents of 7 regions of the city of Porto Alegre, that together comprehend 305 km² or 64.0% of its area and about 35.0% of its total population. All study subjects were regular users and relied almost exclusively on the PSF system for health care. Although specific demographic data on this population of PSF clients is unavailable, data of the most recent municipal census indicate that in these regions, 49.2% of the inhabitants have less than 8 years of education (5.6% are illiterate), 20.0% live in temporary homes and 6.5% of providers have no income [3, 59].

Patient recruitment

Of the 9234 women enrolled in the cohort, 1286 (13.9%) answered positively to at least one of the seven questions about FH of cancer (Table 1) and those above age 18 years were referred for genetic cancer risk assessment (GCRA). Of these 1247, 261 (21.0%) did not reach NMPOA and did not respond to the active recruitment strategies within a period of 12 months after inclusion in the cohort. In addition, 41 (3.3%) women scheduled an appointment three times and did not show and another 43 (3.4%) did not wish to participate in the study. The remaining 902 women from 829 families were submitted to GCRA.

A comparison between demographic data of women with a positive FH that were submitted to GCRA (attenders) and those never evaluated (non-attenders) showed that they differed significantly in some aspects. Non-attenders were, on average, younger, less educated, more often smokers and had less often been submitted to a breast biopsy ($p < 0.001$; supplementary data). Regarding cancer FH, a higher proportion of non-attenders referred both breast *and* ovarian cancer in a relative, and this could indicate an ascertainment bias with loss

of higher-risk patients (Table 1). However, when we compared, among attenders, the answers to this question in PSF units with the FH reported during GCRA (confirmed with medical records), a low concordance level was observed between responses, i.e. in most cases had only one of the diagnoses (Kappa coefficient = 0.069). Thus, for this question, the information obtained in the PSF does not seem to reflect the true diagnoses, and this could be related to poor comprehension of this particular question, or to low accuracy of the report history of gynecologic tumors. For the other questions, a significant difference in responses between the groups was only observed for a FH of breast and/or ovarian cancer in ≥ 2 relatives, but with a higher frequency of positive answers among attenders.

Risk Assessment

Demographic and other variables related to ELTR for developing BC in the 902 attenders are summarized in Table 2. Of note, a significant proportion of women were smokers and overweight or obese, as also observed in the NMPOA cohort as a whole [44]. Regarding the FH of cancer, a high number of patients referred a positive history in the maternal lineage. A history of BC only, or BC and CRC were commonly reported.

The majority of women evaluated, 688 (76.3%), did not fulfill criteria for a BCPS. Of these, 633 (92.0%) and 55 (8.0%) women were classified as average-slightly increased and moderate-increased risk, respectively. The most common feature of the FH that justified GCRA in this group of patients was presence of a relative with BC < age 50 years (Table 1). The remaining 214 women (23.7%) from 183 families had pedigrees suggestive of a BCPS. Of these, 65, 122 and 22 families fulfilled the previously defined criteria for HBOC, LFL and HBCC syndromes, respectively (Figure 2). Twenty-five families fulfilled criteria for more than one BCPS (Figure 1). The 76 patients (65 families) fulfilling criteria for HBOC syndrome had average *BRCA* mutation probabilities of 21.9% (SD \pm 13.9%) and 25.7% (SD

14.8%) by the Penn II model and *BRCA* mutation prevalence tables, respectively. For all cancer-unaffected attenders, the LBCRE were obtained using the Gail, Claus and Tyrer-Cuzick models; mean LBCRE obtained for the entire sample with these models were 13.9%, 13.6% and 13.9%, respectively. Patients outside the BCPS group were further subdivided in two risk categories as described before (Table 3). A striking observation was that the average age at BC diagnosis within families of each of these three risk categories did not differ significantly, and was below age 50 years in all groups.

DISCUSSION

To our knowledge this is the first in-depth study of genetic risk factors for BC and prevalence of hereditary breast cancer phenotypes in a population-based sample of women in Latin-America. It is particularly important because it originated a GCRA program in an underserved population that, despite presenting high BC incidence and mortality rates, has poor access to cancer prevention and treatment strategies.

Using a questionnaire that was originally designed to identify patients with the HBOC syndromes, we identified a number of women with a positive family history not only of BC, but also, colorectal cancer. Given that this tumor is relatively frequent in Brazilian women (3rd most incident malignant tumor) and amenable to prevention, incorporation of specific questions regarding FH of this tumor in a broad screening program for familial cancer should be considered.

About one-quarter of the women that reported a positive cancer FH came from families fulfilling criteria for one of the most commonly recognized HBC syndromes. Although a phenotypic overlap between the HBOC, LFS/LFL and HBCC syndromes exists, the observed high frequency LFL pedigrees is striking, especially considering that the original

questionnaire used to identify these patients was not designed to screen for LFS/LFL. As early as 1999, Varley et al [60] already described certain low penetrance *TP53* alleles and suggested that deleterious mutations in *TP53* (or related genes) may be more frequent in the population than estimated previously. In addition, several recent reports have indicated that a deleterious germline mutation in *TP53*, R337H, might be very prevalent and related to a founder effect in Southern Brazil [42, 61]. Preliminary analysis of an unselected sample of asymptomatic women submitted to mammographic screening within the same cohort identified an unexpected prevalence of this germline mutation and its presence was not associated with the LFS/LFL phenotypes (unpublished observations).

It is premature to affirm that a highly prevalent genetic risk factor exists in this area, and that it is related to the unusual frequency of families with LFL phenotypes. However, such factor could have an influence on other epidemiologic peculiarities in the area, such as the low age at BC diagnosis and the high BC incidence rates. Future results of germline mutation testing should help to clarify this issue, and contribute to our understanding of the applicability of current diagnostic criteria and mutation prediction models in this population. Finally, the long-term follow-up of patients ascertained to different BC risk categories may enable the evaluation of the goodness of fit and discriminatory accuracy of the three models used to obtain LBCRE in this population.

Regarding non-genetic risk factors for BC, the prevalence of reproductive/endocrine risk factors [62] does not seem to be significantly increased. The high proportion of women that are overweight and obese is however striking and warrants further study.

The relatively large proportion of attenders to the proposed GCRA (72.3%) is very encouraging, and comparable to that encountered in similar studies. As examples we cite the study of Ricker et al [63] in an underserved predominantly Latin cohort in the U.S. where 88.0% of appointments were kept by the patients. In a study of a underserved Singaporean

women, the acceptance rate for genetic risk assessment was 70.0% [64]. In an interesting recent study by O'Neill et al [65] in the U.S., the outcome of genetics referrals was evaluated in a group of women with an estimated *BRCA* mutation probability $\geq 10.0\%$. Within six-months after referral, 36.0% of patients had undergone GCRA (acceptors), 27.0% still intended to seek (intenders) and 36.0% refused such assessment (decliners). Population-based mammographic screening programs worldwide, have also described variable compliance rates, around 61.0-83.0% [66-68].

In this study, the number of attenders has to be further interpreted in light of the difficulties that most of these women face to seek advice, health care and education/prevention opportunities. First, there might be a cultural difference in cancer-associated risk perception and/or a difficulty in understanding the importance of prevention in comparison to other populations. The way of dealing with risk is not only influenced by the risk perception but also by culture. In a landmark study of different cultures from nations around the world, Hofstede used five parameters to characterize these nations, including the uncertainty avoidance index (UAI) [69]. This index reflects the tolerability of a certain society towards uncertainty and ambiguity, and those with a high UAI create strategies to control or avoid risk and ambiguity. According to this study, the Brazilian society has a higher UAI as compared to countries like Denmark, the United Kingdom and the United States of America, and this could interfere with cancer risk perception and motivation to seek GCRA. In addition, certain cultures are more fatalistic about cancer and perceive fewer benefits from screening [70]. Second, there might be a knowledge barrier to the understanding of how preventive measures will ultimately increase quality of life [64, 71, 72]. Third, in many of these women, care of self is often set aside by more urgent needs, such as providing food, housing and education to their families. Finally, there has been an historical lack of resources to ensure that adequate screening is provided in this area, even if there is evidence for a higher

risk [45]. For these reasons, programs such as the one present here, that attempt to identify and prospectively follow women at increased risk for cancer, need to consider the importance of patient education and social interventions (i.e. facilitate transportation, nutrition and childcare) in the difficult task of maintaining compliance to the recommended guidelines. A more detailed study of non-attenders may give us better clues on how to improve coverage for programs such as these, ensuring that most high-risk patients have access to the information and preventive interventions.

Through the implementation of this GCRA program for an underserved community in Southern Brazil, we were able to identify a significant number of families that fulfill criteria for BCPS. The relatively high number of women that attended GCRA after an initial referral indicates that such a program seems to be well accepted by the community and is feasible, regardless of potential cultural, economic and social barriers. We conclude that the prevalence of genetic and non-genetic risk factors related to BC development may be population-specific. This knowledge and the future study of applicability and validity of GCRA programs, current BC risk estimation and mutation prediction models in specific populations will help to define the best approach to define cancer prevention, diagnosis and treatment strategies in high-risk communities.

REFERENCES

- [1] Panamerican Health Organization (PAHO) (2007). Available from: <http://www.paho.org/english/dd/ais/coredata.htm> Cited 01 July 2007.
- [2] Brazilian Public Health System (SUS) (2007). Available from: <http://www.datasus.gov.br> Cited 03 April 2007.
- [3] Brazil: demographic data (2007); Available from: <http://www.ibge.gov.br> Cited 03 June 2007.
- [4] Marrero AR, Das Neves Leite FP, de Almeida Carvalho B, Peres LM, Kommers TC, Da Cruz IM, et al. Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Am J Hum Biol* 2005; 17(4):496-506.
- [5] Severini MH, Silva CD, Sopelsa, A, Coelho JC, Giugliani R High frequency of type 1 GM gangliosidosis in southern Brazil. *Clin Genet* 1999; 56:168-169.
- [6] Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:9330-9335.
- [7] Jardim LB, Pereira ML, Silveira, I. MJD in South-Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurol* 2001;104:224-231.
- [8] Porto Alegre (2007). Available from: "<http://www2.portoalegre.rs.gov.br/observatorio> Cited 15 May 2007.
- [9] Ramalho AS, Silva RB. Community genetics: a new discipline and its application in Brazil. *Cad Saude Publica* 2000;16:261-263.
- [10] Brasil (2003) Ministério da Saúde. Programa Saúde da Família: ampliando a cobertura para consolidar a mudança do modelo de Atenção Básica. *Rev Bras Saúde Materno-Infantil*

3:113–125.

[11] Brasil (2004) Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. Atenção Básica e a Saúde da Família. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/atencaobasica.php>

Cited 10 March 2007.

[12] Harzheim E, Duncan BB, Stein AT, Cunha CR, Goncalves MR, Trindade TG, et al. Quality and effectiveness of different approaches to primary care delivery in Brazil. *BMC Health Serv Res* 2006; 6:156.

[13] Penchaszadeh VB. Community genetics in Latin America: challenges and perspectives. *Community Genet* 2000; 3:124-127.

[14] Llerena JC Jr . Medical Genetics, Single Brazilian Health System (SUS) and integrated aspect in health attention and care. *Ciência & Saúde Coletiva* 2002; 7:17-41.

[15] Palmero EI, Kalakun L, Schüler-Faccini L, Giugliani R, Regla Vargas F, Rocha JC, et al. Cancer genetic counseling in public health care hospitals: the experience of three Brazilian services. *Community Genet* 2007; 10(2):110-119.

[16] Cadaval Gonçalves AT, Costa Jobim PF, Vanacor R, Nunes LN, Martins de Albuquerque I, Bozzetti MC. Increase in breast cancer mortality in Southern Brazil from 1980 to 2002. *Cad Saúde Pública* 2007; 23(8):1785-90.

[17] Brazilian National Cancer Institute (2007). Available from: "<http://www.inca.gov.br>
Cited 03 July 2007.

[18] State of Rio Grande do Sul (2007). Available from: <http://www.rs.gov.br> Cited 03 July 2007.

[19] Margolin S, Lindblom A. Familial breast cancer, underlying genes, and clinical implications: a review. *Crit Rev Oncog* 2006; 12(1-2):75-113.

- [20] De la Chapelle A, Peltromäki P. The genetics of hereditary common cancers. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8:298-303.
- [21] Offit K. *Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management*. Wiley-Liss, New York; 1998.
- [22] Miki Y, Swenson J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71.
- [23] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-2090.
- [24] Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:943-949.
- [25] Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer* 2000; 83:1301-1308.
- [26] Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol* 2000; 18:173-190.
- [27] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86:76-83.
- [28] Li FP and Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71:747-752.

- [29] Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, Condie A, Kelsey AM, et al Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54:1298-1304.
- [30] Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995; 25:101-124
- [31] Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A, et al The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Gen* 2003; 72:1308-1314.
- [32] Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48:5358-5362.
- [33] Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjakoski K, Eerola H, Easton D, et al A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002; 71:432-438.
- [34] Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al ASCO/SSO Review of Current Role of Risk-Reducing Surgery in Common Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol* 2006; 24:4642-4660.
- [35] Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL, U.S. Preventive Services Task Force Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility: Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force *Ann Intern Med* 2005;143:362-379.
- [36] Hall IJ, Burke W, Coughlin S, Lee NC Population-based estimates of the prevalence of family history of cancer among women. *Community Genet* 2001; 4:134-142.
- [37] Pharoah PD, Lipscombe JM, Redman KL, Day NE, Easton DF, Ponder BA Familial predisposition to breast cancer in a British population: implications for prevention. *Eur J*

Cancer 2000; 36:773-779.

[38] de Silva D, Gilbert F, Needham G, Deans H, Turnpenny P, Haites N Identification of women at high genetic risk of breast cancer through the National Health Service Breast Screening Programme. *J Med Genet* 1995; 32:862-866.

[39] Hoskins KF, Zwaagstra A, Ranz M. Validation of a tool for identifying women at high risk for hereditary breast cancer in population-based screening. *Cancer* 2006;107(8):1769-1776.

[40] Lourenço JJ, Vargas FR, Bines J, Santos EM, Lasmar CP, Costa CH, et al BRCA1 mutations in Brazilian patients. *Genet. Mol. Biol* 2004 ; 27, 4:500-504.

[41] Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, Shinzato JY, dos Santos CC, Zeferino LC, et al Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *São Paulo Med J* 2005; 123(4):192-197

[42] Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F, Martel-Planche G, Lopes A, Rossi BM, et al The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett* 2007; 245(1-2):96-102

[43] Gomes MC, Costa MM, Borojevic R, Monteiro AN, Vieira R, Koifman S, et al Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103(3):349-353

[44] Caleffi M, Ashton-Prolla P, Weber B, Zignani JM, Dias EC, Antunes LP, et al Breast cancer screening in 10,000 women of an underserved population in South Brazil: The NMAMAPOA cohort. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S):877s.

[45] Smith RA, Caleffi M, Albert US, Chen TH, Duffy SW, Franceschi D, et al Breast cancer in limited-resource countries: early detection and access to care. *Breast J* 2006; 12 (Suppl

1):S16-S26.

[46] Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:1409-1415.

[47] Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, McBride C, Gupte J, Rubano T, et al BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997; 278:1242-1250.

[48] Srivastava A, McKinnon W, Wood ME. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology* 2001;15:889-902.

[49] Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20:1480-1490.

[50] Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns* 2007; 16(3):363-371.

[51] Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1998; 81:1879-1886.

[52] Claus EB, Risch N, Thompson D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73:643-651.

[53] Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. *J Clin Oncol* 2003; 21:593-601.

[54] Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial

and personal risk factors. *Stat Med* 2005; 23(7):1111-1130. Erratum in: *Stat Med* (2005) 24(1):156.

[55] ASCO Subcommittee on Genetic Testing for Cancer Susceptibility. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 1996;14:1730-1736.

[56] Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3):676-689.

[57] National Comprehensive Cancer Network, USA (2007). Available from: HYPERLINK "<http://www.nccn.org>"; Cited 03 July 2007.

[58] Domchek SM, Blackwood MA, Tweed AJ, Greshock J, Stopfer J, Stratton M, et al University of Pennsylvania BRCA1/BRCA2 prediction model. In: Abstract presented at the Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on Development, Evaluation, and Application. Washington, D.C. 20-21 May 2004.

[59] Porto Alegre (2004) Prefeitura Municipal. Gabinete do prefeito. Secretaria do Planejamento Municipal. Mapas da inclusão e exclusão social de Porto Alegre. Brazil.

[60] Varley JM, McGown G, Thorncroft M, James LA, Margison GP, Forster G, et al Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999; 65(4):995-1006.

[61] Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC, Domenice S, Mendonca BB, Latronico AC Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(5):647-650.

- [62] Henderson BE, Bernstein L. Endogenous and exogenous hormonal factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al Diseases of the Breast, Lippincott-Raven, New York; 1996.
- [63] Ricker C , Lagos V, Feldman N, Hiyama S, Fuentes S, Kumar V, et al If we build it...will they come ? – establishing a cancer genetics services clinic for an underserved predominantly latina cohort. *J Gene Couns* 2006; 15(6):505-514.
- [64] Chin TM, Tan SH, Lim SE, Iau P, Yong WP, Wong SW, et al Acceptance, motivators, and barriers in attending breast cancer genetic counseling in Asians. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(5):412-418.
- [65] O'Neill SM, Peters JA, Vogel VG, Feingold E, Rubinstein WS Referral to cancer genetic counseling: are there stages of readiness? *Am J Med Genet C - Semin Med Genet* 2006;142(4):221-231.
- [66] O'Malley AS, Forrest CB and Mandelblatt J. Adherence of low-income women to cancer screening recommendations. *J Gen Intern Med* 2002; 17(2):144-154.
- [67] Banks E, Beral V, Cameron R, Hogg A, Langley N, Barnes I, et al Comparison of various characteristics of women who do and do not attend for breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2002; 4(1):R1.
- [68] Finney MF, Tumiel-Berhalter LM, Fox C, Jaen CR Breast and cervical cancer screening for Puerto Ricans, African Americans, and non-Hispanic Whites attending inner-city family practice centers. *Ethn Dis* 2006; 16(4):994-1000.
- [69] Hofstede G. *Cultures and organizations*. McGraw-Hill, New York; 1997.
- [70] Russell KM, Perkins SM, Zollinger TW, Champion VL Sociocultural context of mammography screening use. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33(1):105-112.

[71] Farmer D, Reddick B, D'Agostino R, Jackson SA Psychosocial correlates of mammography screening in older African American women. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(1):117-123.

[72] Achat H, Close G, Taylor R. Who has regular mammograms? Effects of knowledge, beliefs, socioeconomic status, and health-related factors. *Prev Med* 2005; 41(1):312-320.

The NMPOA
Genetic Cancer
Risk Assessment
Program

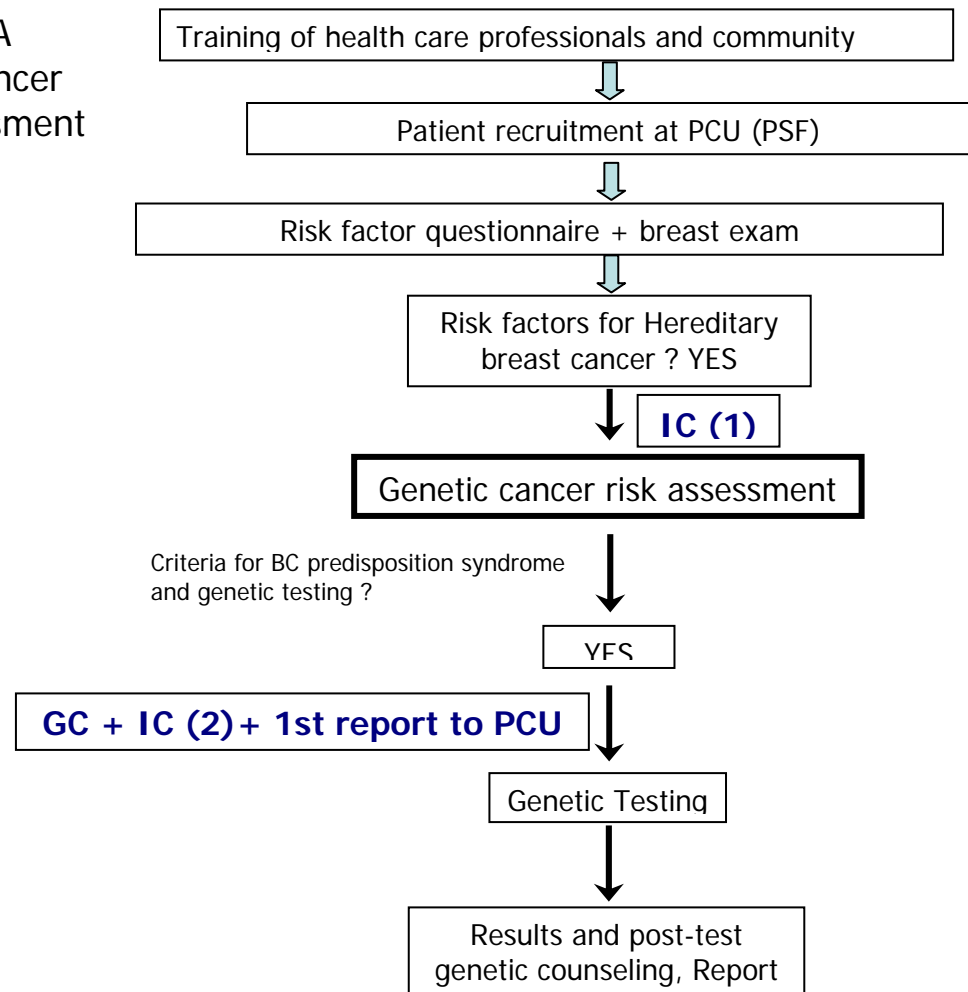


Figure 1 – General overview of the program. (PCU: primary care unit; IC: informed consent).

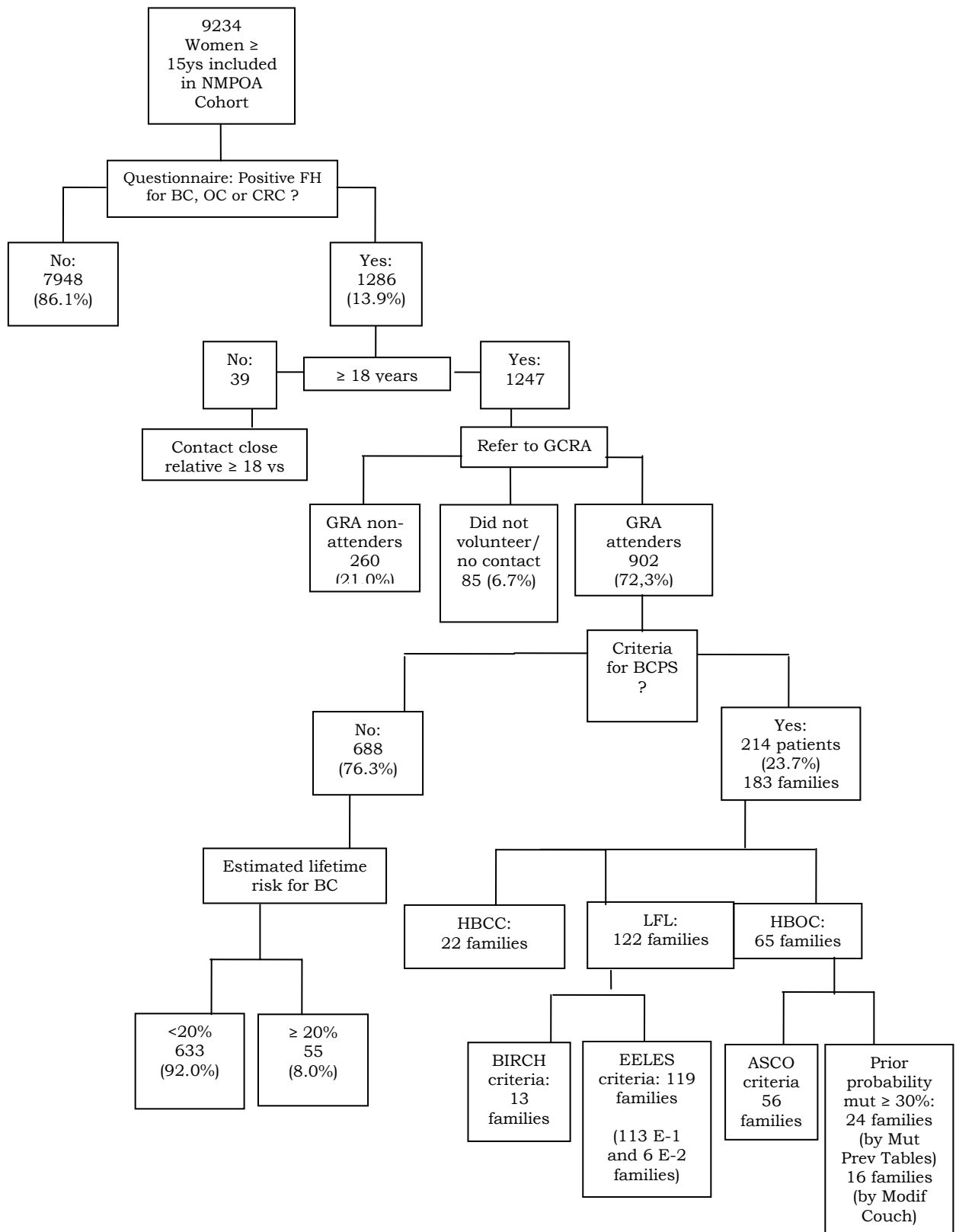


Figure 2 – Preliminary results of genetic risk assessment in a population-based cohort of women > 15 years of age in Porto Alegre, Brazil.

Table 1 – Positive responses to the family history questionnaire given by women referred to genetic risk assessment (GCRA). n = 1247; including GCRA attenders and non-attenders.

	GCRA non-attenders (n=345)		GCRA attenders (n=902)		p
	N	(%)	N	(%)	
Did any of your 1st degree relatives have breast or ovarian cancer ?	122	(35.4)	378	(42,0)	0.118
Did any of your relatives have bilateral breast cancer?	48	(14.1)	112	(12,4)	0.561
Did any man in your family have breast cancer?	6	(1.7)	11	(1,2)	0.590
Did any woman in your family have breast <i>and</i> ovarian cancer ?	47	(13.9)	44	(4,9)	p<0.001
Did any woman in your family have breast cancer before the age of 50 years?	214	(62.4)	568	(63,0)	0.551
Do you have 2 or more relatives with breast and/or ovarian cancer ?	63	(18.3)	226	(25,1)	0.016
Do you have 2 or more relatives with breast and/or bowel cancer ?	69	(20.2)	234	(25,9)	0.062

(*) one patient may have answered positively to more than one question.

Table 2. Demographics and variables of the 902 women evaluated for genetic risk assessment

	N	%	Mean	SD
Age at assessment	-	-	43.2	12.7
BMI			27.9	5.8
≤18.5	6	0.7	-	-
18.51-25	300	33.3	-	-
25.01,1-30	298	33.0	-	-
>30	285	31.6	-	-
Smoking	262	29.0	-	-
Age at menarche	-	-	12.7	1.7
Parity				
No children	108	12.0	-	-
One or more children	790	88.0	-	-
Age at birth of first child	-	-	21.5	5.0
Reproductive Status				
Pre-menopausal	585	65.2	-	-
Post-menopausal	312	34.8	-	-
Age at menopause	-	-	47.0	5.4
Endogenous hormone exposure (ys)	-	-	27.3	9.7
Hormone replacement therapy	73	8.1	-	-
Consanguinity ‡	65	7.3	-	-
Family history of cancer				
Side of family				
Maternal	554	62.7	-	-
Paternal	223	25.2	-	-
Maternal and paternal	58	6.6	-	-
Others (siblings/offspring)	49	5.5	-	-
BC family history				
Breast cancer only	234	26.1	-	-
Breast and ovarian cancer	87	9.6	-	-
Breast and colon cancer	179	19.8	-	-

(‡) Evidence of consanguinity within family, regardless of relationship to the proband.

Table 3. Risk estimates in the 902 women submitted to genetic risk assessment.

	Average-slightly increased risk M(SD)	Moderate increased risk M(SD)	BCPS M(SD)	p
Number of BC cases in family*	0.98(0.67)	1.45(0.83)	1.69(1.14)	<0.001
Number of BC-affected generations*	0.92(0.54)	1.24(0.55)	1.29(0.64)	<0.001
Average age at BC diagnosis in the family	46.6(10.6)	47.0(11.4)	46.6(11.2)	0.968
ELTR for BC				
Using the Gail** model	10.2(4.1)	19.2(5.1)	12.3(6.6)	<0.001
Using the Claus* model	10.2(2.8)	16.7(7.8)	13.9(7.4)	<0.001
Using the Tyrer-Cuzick** model	9.8(3.7)	19.6(6.2)	12.4(5.6)	<0.001
Prior probability of mutation in a <i>BRCA</i> gene				
Mutation Prevalence Tables***	6.3(3.8)	6.7(3.9)	13.2(13.0)	<0.001
Modified Couch model***	9.7(4.3)	10.3(5.0)	14.8(10.6)	<0.001

M=mean; SD=standard deviation; BCPS=breast cancer predisposition syndrome; BC=breast cancer; ELTR=estimated lifetime risk

* The group with average-slightly increased risk has a mean value that is significantly lower than the other two groups.

** The mean values in all three groups differ significantly from each other.

*** The group with criteria for a breast cancer predisposition syndrome has a mean value that is significantly higher than that of the other two groups.

Note: The number of valid cases used in each of the ELTR and prior probability analyses was as follows: for the Gail, Claus and Tyrer-Cuzick models, 878, 592 and 874 valid cases, respectively. For the mutation prevalence tables and the modified Couch model, 890 and 874 valid cases, respectively.

**SUPPLEMENTARY DATA FOR MANUSCRIPT ENTITLED:
“Implementation of a genetic cancer risk assessment program within a breast cancer screening cohort in an underserved population” by Palmero et al.**

Patient recruitment session in Materials and Methods, page 10: “Non-attenders were, on average, younger, less educated, more often smokers and had less often been submitted to a breast biopsy ($p < 0.001$; supplementary data)”.

Table 4 – Comparison between demographic data of women with a positive FH that were submitted to GCRA (attenders) and those never evaluated (non-attenders).

		GCRA non-attenders (n=345)		GCRA attenders (n=902)		p
		Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Age (years) ¹		37,6	(14,7)	44,2	(12,7)	< 0,001

		GCRA non-attenders (n=345)		GCRA attenders (n=902)		p
		n	(%)	n	(%)	
Smoking habit ¹	YES	132	(38,0)	261	(29,0)	< 0,05
	NO	215	(62,0)	639	(71,0)	

⁽¹⁾ valid numbers in each group: non-attenders n = 347; attenders n = 900

(CONT'D)

		GCRA non-attenders (n=345)		GCRA attenders (n=902)		p
--	--	-------------------------------	--	---------------------------	--	---

		n	(%)	n	(%)	
Previous breast	YES	15	(4,3)	72	(8,0)	< 0,05
biopsy ²	NO	331	(95,7)	825	(92,0)	
Education ³						
Incomplete elementary		173	(51,8)	431	(48,9)	<0,05
Complete elementary		96	(28,7)	219	(24,8)	
Middle school or higher		65	(19,5)	232	(26,3)	

(2) valid numbers in each group: non-attenders n = 346; attenders n = 897

(3) valid numbers in each group: non-attenders n = 334; attenders n = 882

