

História Familiar de Câncer: uma abordagem em pacientes com câncer de mama

Family History of Cancer: an approach to patients with breast cancer

Ribeiro MHA¹, Machado CEE², Souza RDM², Gonçalves RM³, de Souza MDG⁴, Brito LMO⁵, Chein MBC⁶, Silva DF⁷, Nascimento MDSB⁸.

Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), em São Luís, Maranhão

Resumo

As síndromes de câncer familiar compreendem a agregação de alguns tipos de câncer sem um padrão de herança bem definido. O objetivo foi avaliar a ocorrência de câncer em parentes de primeiro e segundo grau de pacientes falecidas com câncer de mama. Os dados foram obtidos de 54 prontuários registrados entre 2000 e 2007 no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, bem como de entrevistas com os familiares das pacientes para a construção de herodogramas. A idade média das pacientes ao diagnóstico foi de 40,5 anos. Observou-se história de câncer em 18 famílias; 11 famílias possuíam casos de câncer em parentes de primeiro grau e quatro nos parentes de segundo grau. Constatou-se uma concentração de casos de câncer nas famílias das pacientes diagnosticadas até os 40 anos de idade, o que justifica o aconselhamento genético.

Unitermos

Câncer familiar; Câncer de mama; Maranhão.

Abstract

Introduction: The familial cancer syndromes include the aggregation of some types of cancer without a clear pattern of inheritance. **Objective:** The objective was to evaluate the occurrence of cancer in relatives of first and second degrees of deceased patients with breast cancer. **Materials and Methods:** Data were obtained from 54 charts recorded between 2000 and 2007 at the Institute Maranhense of Oncology Aldenora Bello, as well as through interviews with relatives of those patients for the construction of pedigree. **Results:** The average age of patients at diagnosis was 40.5 years old. There was a history of cancer in 18 families, 11 families had cases of cancer in relatives of first degree relatives and four in the second degree. It was a concentration of cases of cancer in families of patients diagnosed up to 40 years of age, which gives room to genetic counseling.

Key Words

Câncer familiar; Câncer de mama; Maranhão.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais fre-

qüente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sendo que as taxas mais elevadas são registradas na América do Norte e em regiões da América do Sul, como Brasil e Argentina¹. No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 apontavam 49.400 novos casos. Destes, 310 seriam oriundos do Estado do Maranhão, sendo 150 no município de São Luís².

O câncer hereditário compreende diversas síndromes relativamente raras e de etiologia monogênica. Estima-se que correspondam a cerca de 5 a 10% dos casos de câncer na população geral^{3,4}. Um risco aumentado de câncer de mama nos parentes de primeiro e segundo grau de pacientes com câncer aparentemente esporádico é observado em vários estudos populacionais^{5,6,7,8}.

Estima-se que fatores genéticos predispondo ao câncer hereditário sejam responsáveis por 5 a 7% do total dos casos de câncer de mama. Essas síndromes levam ao aparecimento da doença em idade mais jovem que a da população

¹Maria Hilda Araújo Ribeiro - Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Univ. Federal do Maranhão (UFMA). Médica ginecologista da Secretaria Municipal de Saúde de São Luís – MA (SEMUS).

²Carlos Eduardo Everton Machado, Rodrigo Duart Martins Souza - Bolsistas de iniciação científica BIC-FAPEMA (Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão). Acadêmico do Curso de Medicina da UFMA. São Luís – MA.

³Rafael Machado Gonçalves - Acadêmico do Curso de Medicina da UFMA. Pesquisador voluntário da iniciação científica/UFMA. São Luís – MA

⁴Marcos Davi Gomes de Sousa - Bolsista de Iniciação Científica BIC-FAPEMA (Fund. de Amparo à Pesq. e ao Desenvolvim. Científico e Tecnológico do Maranhão). Acadêmico do Curso de Medicina da UEMA. Caxias – MA

⁵Luciane Maria Oliveira Brito - Profa. Adj. e coordenadora do Prog. de Pós-Grad. em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UFRJ. São Luís – MA.

⁶Maria Bethânia da Costa Chein - Profa. Adj. do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UNIFESP. São Luís – MA.

⁷Dulcelena Ferreira Silva - Profa. Adj. do Departam. de Morfologia da UFMA.

⁸Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento - Profa. Adjunto do Progr. de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da UFMA. Doutorado pela UNIFESP. São Luís – MA.

Correspondência: Maria Hilda Araujo Ribeiro. End.: R. de Santa Aninha, 68, Centro, São Luís – MA, Brasil, CEP 65010-320; e-mail: cnsd_ma@uol.com.br e cnsd.ma@gmail.com

com câncer de mama esporádico, sendo que aproximadamente 25% dos casos são diagnosticados antes dos 40 anos de idade^{9,10}. Em outros estudos, o risco aumentado para câncer de mama foi observado em indivíduos com idade inferior a 50 e 60 anos^{5,11}. Mulheres que herdaram mutação de perda de função em um alelo do gene BRCA1 ou BRCA2 têm um risco 85% maior de evoluírem com câncer de mama até os 70 anos de idade^{11,12}.

A análise do histórico familiar pode revelar a existência de vários outros casos da doença com características peculiares, tais como: parentes afetados em três gerações sucessivas; dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; casos de câncer de mama bilateral e casos de câncer de mama em homens¹³.

Quanto à classificação histopatológica dos tumores de mama, verifica-se a predominância do carcinoma ductal infiltrante, que representa 65 a 85% dessas neoplasias malignas. No entanto, a relação entre os tipos histológicos e o câncer hereditário ainda não está bem estabelecida^{14,15,16}. Os testes genéticos ainda não estão disponíveis no serviço público, daí a importância da construção do heredograma na investigação de casos de câncer em familiares. A possibilidade de identificar familiares de elevado risco para o desenvolvimento de câncer torna possível o emprego de uma abordagem preventiva e de detecção precoce de câncer. Os indivíduos considerados de alto risco devem ser encaminhados para o aconselhamento genético.

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

MATERIAL E MÉTODOS

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

Considerando que a literatura demonstra que as síndromes do câncer hereditário, principalmente a síndrome de Li-Fraumeni compreendem indivíduos com um parente de 1º ou 2º graus com um tumor típico desta síndrome identificado em qualquer idade, e outro parente de 1º ou 2º graus com câncer diagnosticado em idade menor que 60 anos¹⁷, adotou-se esta idade como critério de inclusão. O estudo compreendeu 54 mulheres registradas no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB),

em São Luís – MA, no período de 2000 a 2007. Este serviço encontra-se habilitado como Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON).

Foram analisadas características de morbidade e mortalidade, tais como idade ao diagnóstico e ao óbito, sobrevida global, lateralidade do tumor, estadiamento, tumores associados e existência de metástases. Foram analisados, ainda, a presença de outros casos de câncer na família, número de parentes acometidos, grau de parentesco, assim como outros tipos de tumores malignos registrados na família até a terceira geração. Como critérios de câncer hereditário utilizaram-se as recomendações do *National Comprehensive Cancer Network*¹⁷ e do Projeto Diretrizes para Câncer Hereditário⁵. Foram considerados como parentes de primeiro grau pais, irmãos e filhos dos casos índices e parentes de segundo grau tios e avós¹⁸.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, através do parecer nº 362/07. Os dados foram tabulados e analisados, respectivamente, nos programas Microsoft Excel 2003 e Epi Info 2007, versão 3.4.3.

RESULTADOS

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

O tipo histológico mais comum foi carcinoma ductal infiltrante (83,3%), seguido da associação carcinoma ductal infiltrante/carcinoma lobular infiltrante (7,4%). Encontrou-se uma paciente com carcinoma lobular (1,85%) e outra com comedocarcinoma (1,85%).

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

Entre as 54 mulheres estudadas, observou-se o predomínio do estadiamento III (n=27/54; 50%). O estadiamento II ocorreu em 24,07% (n= 13/54) e o estadiamento IV ocorreu em 25,93% (n= 14/54). A maioria dos casos com estadiamento IV apresentou sobrevida inferior a 12 meses (n=12/14; 85,71%) e 66,67% (n=18/27) das pacientes com estadiamento III tiveram sobrevida de até 24 meses. O comprometimento linfonodal ocorreu em 36 mulheres (66,7%), sendo que todas evoluíram com

metástase à distância, excetuando-se uma paciente. Os sítios metastáticos mais freqüentes foram ossos (n=23/54; 42,6%), pulmões (n=19/ 54; 35,2%) e fígado (15/54; 27,8%).

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

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

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

Verificou-se que 61,11% das pacientes com história familiar para câncer foram diagnosticadas em idade igual ou inferior a 39 anos e que somente 22,22% (n=4/18) dessas pacientes tinham 50 anos ou mais, sugerindo uma relação entre idade precoce ao diagnóstico e freqüência aumentada de outros casos na família (Tabela 3).

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

A análise dos familiares de primeiro grau demonstrou que o melanoma cutâneo ocorreu em uma família comprometendo dois parentes de primeiro grau, sendo que um destes

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

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

DISCUSSÃO

As taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, uma vez que o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, numa fase tardia da doença. Abreu e Koifman (2002)¹⁴ mostraram que os estadios III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais. O presente estudo encontrou índices ainda mais elevados, com 75,93% das pacientes com estadio III e IV. Destas,

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

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

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

Estadio		Sobrevida (meses)											
		1- 12	13-24	1- 12	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-156	157-240	Total
II	n	2	5	2	1	3	0	0	0	0	1	1	13
	%	15,4	38,5	15,4	7,7	23,1	0,0	0,0	0,0	0,0	7,7	7,7	100,0
III	n	6	12	6	1	3	0	2	2	1	0	0	27
	%	22,2	44,4	22,2	3,7	11,1	0,0	7,4	7,4	3,7	0,0	0,0	100,0
IV	n	12	0	12	0	1	0	1	0	0	0	0	14
	%	85,7	0,0	85,7	0,0	7,1	0,0	7,1	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Total	n	20	17	20	2	7	0	3	2	1	1	1	54
	%	37,0	31,5	37,0	3,7	13,0	0,0	5,6	3,7	1,9	1,9	1,9	100,0

Tabela 3

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

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

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

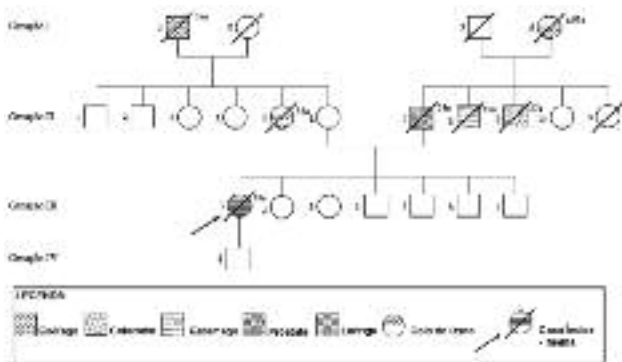


Figura 1. Heredograma de uma mulher falecida por câncer de mama, estadiamento III b, sobrevida global de 12 meses, apresentando parentes de 1º grau com tumores de colo de útero, próstata, colorretal, estômago e laringe e de 2º grau com tumores de esôfago e colo do útero.

5,56% eram mulheres com idade menor ou igual a 29 anos, o que pode ter influenciado esse valor na medida em que mulheres nessa faixa etária não tem indicação de rotina para mamografia, retardando o seu diagnóstico.

A incidência de câncer de mama em mulheres jovens varia na literatura. No estudo de Silva¹⁶ (2006), 22,3% das pacientes tinham menos de 40 anos. Oliveira *et al*¹⁹ (1999) encontraram em seu estudo 5,5% das pacientes com idade igual ou inferior a 35 anos e destas 36,4% relataram outros casos de câncer na família. Observou-se que 7,41% (n=4/54) e 62,96% (n=34/54) das pacientes tiveram diagnóstico antes dos 29 e dos 39 anos, respectivamente. O número de pacientes com menos de 30 anos (7%) neste estudo foi menor que o do estudo de Oliveira¹⁹, que compôs 20% dos casos de câncer nessa faixa etária.

Eisenberg²⁰ (2004), estudando mulheres com idade abaixo de 60 anos com carcinoma ductal infiltrante num segui-

mento de 60 meses no Estado do Rio de Janeiro, encontrou uma sobrevida de 55 meses, em discordância com o presente estudo. Entretanto, os dados de Eisenberg não contemplam óbitos ocorridos após o seguimento de 60 meses o que pode explicar a razão para tal diferença.

Estes resultados podem ser melhor comparados com os dados de Silva¹⁶ (2006), que observou sobrevida média de 39,3 meses em mulheres que evoluíram para óbito por câncer de mama. É possível que a justificativa para o diagnóstico tardio em mulheres jovens seja a não recomendação do rastreamento mamográfico nessa faixa etária. Daí a importância do registro de história familiar de câncer na construção da anamnese.

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

Em estudos que objetivam avaliar a relação entre um tipo de câncer e a história familiar para essa doença, alguns fatores de confusão podem dificultar as análises, tais como pequeno número de afetados e dificuldades de confirmação da história familiar⁵. Neste estudo, incluindo-se os casos índices, a maioria das famílias com história de câncer apresentou pelo menos dois casos de neoplasia maligna. Entretanto, a confirmação da neoplasia não foi possível na maioria dos casos, inviabilizando análise mais acurada das informações coletadas. Por outro lado, considerando-se apenas as famílias que apresentaram três ou mais casos, se obtém frequência semelhante à observada na literatura.

Vieira⁹ (1999) observou que os tumores registrados nas famílias dos casos índices compreenderam: cólon e reto, de próstata, melanoma e carcinoma hepático. Neste estudo encontraram-se como tumores mais frequentes o câncer de pulmão, próstata, melanoma e carcinoma hepático.

O câncer de pulmão nestas famílias foi o mais frequente. No entanto, o forte componente ambiental na gênese dessa neoplasia²⁵ e a impossibilidade de investigar os hábitos de vida desses casos não permitiu inferir sua relação com câncer hereditário.

Dois casos índices chamaram atenção pelas particularidades de sua evolução.

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

O câncer de mama é o segundo tumor mais associado à gestação e a hipertrofia e o ingurgitamento da mama nesse período podem contribuir para a demora no diagnóstico. Porém, a afecção em si não encerra um prognóstico sombrio. Em uma série de 15 casos de associação de câncer de mama e gravidez encontrou-se maioria com doença localmente avançada ao diagnóstico, mas evoluindo satisfatoriamente, livre de doença²⁴. Não foi encontrada na literatura relação entre câncer de mama na gestação e as síndromes de câncer hereditário.

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

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A história do câncer familiar em mulheres falecidas com câncer de mama em São Luís, Maranhão é de interesse da saúde pública. A metade das mulheres falecidas com câncer de mama e história familiar teve o diagnóstico em idade igual ou inferior a 40 anos.

As neoplasias malignas mais frequentemente encontradas nas famílias dos casos índices compreenderam câncer de pulmão, de próstata, melanoma e carcinoma hepático, predominando em parentes de primeiro grau.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Boyle, P.; Levin, B.; World Cancer Report 2008. World Health Organization, 2009. 510p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 98p.
- Colditz, GA. *et al.* Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. Journal of the American Medical Association, n. 270, p. 338-343. 1993.
- Lacey JV. *et al.* Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. BMC Cancer, n. 9, p. 84. 2009.
- Pharoah PD. *et al.* Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Cancer 1997, n. 71, p. 800-809.
- Colditz, GA. *et al.* Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. Journal of the American Medical Association, n. 270, p. 338-343. 1993.
- Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah Population Database. JAMA, n. 270, p. 1602-3. 1993
- Souza, RM. *et al.* História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. RBGO, v. 20, p. 469-473. 1998.
- Vieira RJS. Agregação familiar de câncer de mama e ovário: estudo descritivo em amostra de famílias no Brasil. 1999. 97p. (Mestrado), Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1999.
- Young SR. *et al.* The prevalence of BRCA Mutations Among Young Women with Triple-Negative breast cancer. BMC Cancer, n. 9, p. 86. 2009.
- Kerr P; Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. Current Biology 2001, n. 11, p. 668-676.
- Eccles DM. Identification of personal risk of breast cancer: genetics. Breast Cancer Research, n. 10 (Suppl 4), p. S12. 2008
- Amendola LCB, Vieira R. A. contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. Revista Brasileira de Cancerologia, n. 51, p. 325-330. 2005.
- Abreu E, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. Revista Brasileira de Cancerologia, n. 48, p. 113-131. 2002.
- Azzena A. *et al.* Risk factors for breast cancer. Case-control study results. Eur. J. Gynaecol. Oncol, n. 15, p. 386-392. 1994.
- Silva DF. Câncer de mama em mulheres no Maranhão: estudo de sobrevida no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em São Luís – MA (1998-2004). 2006. 106p. (Mestrado), Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2006.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high risk and assessment: breast and ovarian. Disponível em: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf>, versão 1, 2008.
- Brasil. Código Civil. São Paulo: Ed. Saraiva, 2002.
- Oliveira OLR, Carneiro PCA, Sales Filho R, de Oliveira DP. Câncer de mama em mulheres jovens: aspectos epidemiológicos. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia, n. 5, p. 41-44. 1999.
- Eisenberg ALA. Sobrevida de cinco anos para pacientes com carcinoma ductal infiltrante de mama sem comprometimento de linfonodos axilares: coorte hospitalar, 1992-1996. 2004. 178p. (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2004.
- de Souza RM *et al.* Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. Rev. Bras. Mastologia, n. 8, p. 123-128. 1998
- Rockhill B, Weinberg CR, Newman B. Population Attributable Fraction Estimation for Established Breast Cancer Risk Factors: Considering the Issues of High Prevalence and Unmodifiability. Am J Epidemiol, n. 147, p. 826-833. 1998
- Wünsch-Filho V *et al.* Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. Sao Paulo Med. J. n. 120, p. 38-44. 2002.
- Mottola Junior J *et al.* Câncer de Mama Associado à Gravidez: Um estudo Caso/Controle. RBGO, n. 24, p. 24: 585-591. 2002