



Maria Salete Costa Gurgel
Julia Yoriko Shinzato
José Fernando Pereira Arena

*Trabalho realizado no Centro de
Atenção Integral à Saúde da
Mulher, em Campinas.*

INFLUÊNCIA DA HISTÓRIA FAMILIAR NA EVOLUÇÃO DO CÂNCER DA MAMA

Rev bras Mastol 1997; 7:51-57

UNITERMOS

Câncer de mama;
Hereditariedade;
Prognóstico.

RESUMO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a importância da história familiar como um fator predisponente ao câncer da mama, bem como sua possível interferência na evolução da neoplasia. Visando identificar possíveis formas hereditárias bem como avaliar a evolução destes casos em comparação com pacientes sem antecedentes de neoplasia na família, foi aplicado um questionário em 200 mulheres portadoras de carcinoma invasivo da mama, em acompanhamento nos Ambulatórios de Patologia Mamária e Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP, no período de 14 a 30 de janeiro de 1992. Foram identificadas 26 pacientes (13%) com história familiar de câncer de mama sendo divididas em dois grupos segundo o número de casos da neoplasia na família: GRUPO 2 – dois casos e GRUPO 3 – três ou mais casos. Estas foram comparadas a 52 pacientes sem o antecedente na família (GRUPO 1). Os grupos foram semelhantes quanto à idade e paridade, porém observou-se uma maior proporção de mulheres na pré e peri menopausa no GRUPO 3, assim como um maior número de formas bilaterais ($p < 0,05$). Este grupo também apresentou uma frequência maior de tumores indiferenciados, tanto no grau histológico como nuclear, diagnosticados em estádios mais avançados e, finalmente, um número significativamente maior de recidivas da neoplasia ($p < 0,05$).

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é a primeira causa de óbito por neoplasias em mulheres no Estado de São Paulo¹⁶. A taxa de incidência da neoplasia no Brasil é similar a dos países do primeiro mundo e estimada em 65,5 casos novos/100

mil mulheres/ano¹⁰. Nos Estados Unidos o risco de uma mulher vir a apresentar câncer da mama durante sua vida é em torno de 10%¹¹. Entretanto, para um grupo restrito de mulheres esse risco é significativamente maior³.

Para muitos tumores de ocorrência comum na população (pulmão, intestinos e próstata), os fatores do

meio ambiente parecem ser mais importantes para o seu desenvolvimento e, embora fatores genéticos possam contribuir para a suscetibilidade aos diferentes carcinogênicos, o risco dos indivíduos virem a apresentar a doença difere pouco em relação à população geral. No concernente ao câncer da mama, as formas possivelmente hereditárias correspondem a cerca de 8 a 9% dos casos¹¹.

Dentre os fatores de risco potencialmente causais para o câncer da mama, os estudos têm apontado para a história prévia de outros casos na família como um fator significativo^{11,3,7,15}, sendo este risco maior quanto mais próximo o grau de parentesco¹⁸. Nos casos de aparentados em primeiro grau com câncer bilateral diagnosticado na pré-menopausa, o risco relativo chega a ser 7 vezes maior que na população geral¹².

Estudos de "linkage" apontaram para o cromossomo 17 (17q21) como o sítio provável de se encontrar um gene que conferiria a suscetibilidade ao câncer da mama em famílias com início precoce da doença. Estes estudos também sugeriram que este gene é transmitido de maneira compatível com uma herança autossômica dominante não-ligada ao sexo, provavelmente envolvendo a perda ou inativação de um gene supressor de tumor^{7,12}. É provável que existam vários genes envolvidos no desenvolvimento do câncer da mama hereditário, visto que pelo menos um gene putativo, o BRCA1, foi mapeado no cromossomo 17q21 e age provavelmente como um gene supressor de tumor⁵. Imagina-se que nos EUA cerca de 4 a 5% das famílias estejam afetadas por algum tipo de mutação neste nível. O risco de desenvolvimento do tumor em mulheres com BRCA1 mutante é extremamente alto, acima de 50% antes dos 50 anos e cerca de 80% por volta dos 65 anos de idade^{4,6}. Outros genes têm sido implicados na gênese do câncer mamário. É o caso do p53 que é também um gene supressor e age regulando a síntese de DNA¹. Mais recentemente, o BRCA2 foi identificado e mapeado no cromossomo 13q 12-13, e acredita-se também que esteja implicado nos casos de recorrência familiar da neoplasia. Porém, não está plenamente caracterizado^{5,20}.

Permanece ainda controversa a influência destes fatores genéticos na evolução da neoplasia mamária já instalada, havendo relatos de sobrevida total maior em pacientes com forte antecedente familiar para a doença¹³, assim como taxas de recidiva da neoplasia significativamente menores em pacientes portadoras de mutação no gene BRCA1¹⁴, e, mais recentemente, relatos de evolução desfavorável da doença em mulheres com BRCA2 mutante¹⁷.

No Brasil os dados sobre recorrência familiar e câncer da mama hereditário são escassos. Assim,

consideramos de vital importância conhecer a proporção de famílias geneticamente suscetíveis entre as pacientes atendidas em nosso Setor de Patologia Mamária, bem como estudar a evolução destes casos para que, através de um conhecimento mais aprofundado acerca dos fatores implicados na gênese deste tumor, possamos atuar preventivamente na população de maior risco, tanto para o seu desenvolvimento como para evolução desfavorável da doença.

MÉTODO

Durante o período de 14 a 30 de janeiro de 1992 foi aplicado um questionário a 200 casos consecutivos de carcinoma invasivo da mama atendidos nos Ambulatórios de Patologia Mamária e Oncologia Clínica do CAISM/UNICAMP, com o intuito de identificar as mulheres com antecedente familiar positivo para a neoplasia e estudar o comportamento da doença em comparação com pacientes sem história de câncer de mama na família.

Foram incluídas no estudo as pacientes cujas famílias apresentavam, além do caso em estudo (probando), um ou mais afetados pelo câncer da mama entre os aparentados em primeiro grau (pai, mãe e irmãos); pelo menos dois portadores da patologia entre os aparentados em segundo grau (meio-irmãos, tios, sobrinhos, avós e netos); ou ainda, pelo menos três aparentados em terceiro grau (primos) afetados pela neoplasia. Procedeu-se à revisão de seus prontuários e ao levantamento detalhado das informações através da confecção de seus respectivos "pedigree". Para cada caso identificado, foram selecionadas duas pacientes sem antecedente familiar com a intenção de servir como um grupo controle. As pacientes foram divididas em três grupos conforme o número de casos de câncer de mama na família: *GRUPO 1* – um caso da neoplasia na família; *GRUPO 2* – dois casos de câncer da mama na família; *GRUPO 3* – três ou mais casos da doença na família. As variáveis estudadas foram: idade ao diagnóstico, paridade, estado menstrual, bilateralidade e estadiamento patológico inicial. Dentre os achados histopatológicos, foram avaliados, além do tipo histológico, os graus histológico e nuclear dos tumores. Finalmente, estudou-se a evolução dos casos através da determinação das freqüências de recidivas e óbitos decorrentes da doença. Todas as mulheres foram submetidas a tratamento cirúrgico, radioterápico e quimioterápico segundo as normas vigentes no Serviço. Para a análise estatística, foram utilizados os testes do Qui-quadrado e t de Student, sendo considerado significativo todo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Das 200 entrevistas realizadas, encontraram-se 26 casos (13%) de pacientes com antecedente familiar de câncer de mama, sendo 15 mulheres com apenas um aparentado com a doença, quatro com dois parentes acometidos e 7 casos com três ou mais parentes com câncer de mama, sendo que este número variou de 3 até 9 parentes com a neoplasia. As figuras 1 e 2 representam os "pedigrees" de duas famílias estudadas, exemplificando as relações de parentesco dos casos acometidos pelo tumor mamário em famílias com fortes indícios de câncer de mama familiar ou hereditário.

A idade das pacientes estudadas variou de 25 a 79 anos, com uma média etária estatisticamente semelhante entre os três grupos estudados ($60,7 \pm 12,19$ anos para o GRUPO 1; $56,4 \pm 13,78$ anos para o GRUPO 2 e $53,3 \pm 12,04$ anos para o GRUPO 3). No entanto, a distribuição etária segundo o grupo de estudo, que está representada na figura 3, sugere uma forte tendência de diagnóstico mais precoce entre as mulheres do GRUPO 3.

A maioria dos casos (46%) apresentavam paridade igual ou maior que 3, e apenas 19% das mulheres eram nulíparas. Não se observou diferença entre os grupos segundo esta variável. Observou-se uma proporção significativamente maior de mulheres no GRUPO 3 que se encontravam nas fases pré e peri menopausa quando do diagnóstico, e ainda um número significativamente

Tabela 1

Forma de apresentação do câncer de mama segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Estado menstrual				
Pré-menopausa	25	20	36	<0,001
Peri-menopausa	8	20	18	
Pós-menopausa	67	60	45	
Bilateralidade				
Unilateral	98	87	73	<0,001
Bilateral	2	13	27	

maior de acometimento bilateral das mamas neste grupo, sendo constatadas tanto formas sincrônicas como assincrônicas (tabela 1).

A quase totalidade dos casos era do tipo histológico ductal (94%), com dois casos de carcinoma lobular, dois de carcinoma colóide e apenas um de carcinoma papilífero, igualmente distribuídos entre os três grupos. Observou-se uma frequência significativamente maior de tumores mais indiferenciados entre os casos do GRUPO 3, tanto em relação ao grau histológico como nuclear (tabela 2). Quanto ao estadiamento patológico inicial, embora na maioria das pacientes estudadas o diagnóstico tenha ocorrido no estágio II ou superior, observou-se uma concentração significativamente maior de casos mais iniciais entre as pacientes do GRUPO 1 (tabela 2).

Finalmente, o tempo total de seguimento variou de 26 a 118 meses, sendo em média semelhante entre os três grupos ($54,5 \pm 29,21$ meses no GRUPO 1; $75,1 \pm 27,61$ meses no GRUPO 2 e $56,7 \pm 27,42$ meses no GRUPO 3).

Das 78 mulheres estudadas, 5 (6,4%) abandonaram o seguimento no Serviço. Dentre as restantes, 53 (72,6%) encontram-se vivas e sem sinais de doença em atividade até o presente momento. Houve 27,4% de recidivas, com uma mortalidade pela neoplasia de 9,6%. Observou-se um maior número de recidivas e óbitos pela doença no GRUPO 3 (tabela 3), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

O câncer é considerado atualmente uma doença genética em 100% dos casos. É uma

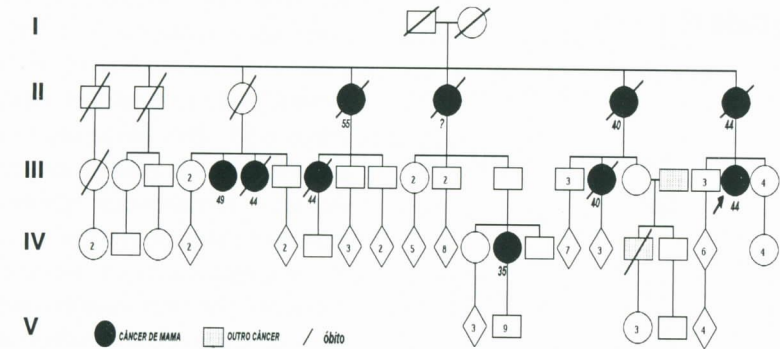


Figura 1 - "Pedigree" de uma família com vários casos de câncer de mama de início precoce entre aparentados em 1º e 2º graus. Fortes indícios de forma hereditária.

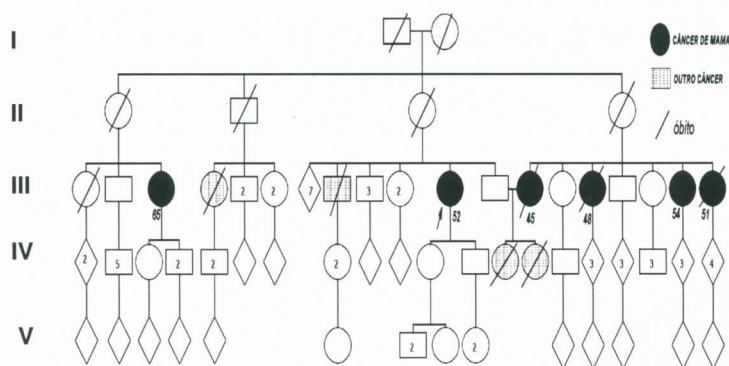


Figura 2 - "Pedigree" de uma família com fortes indícios de forma familiar de câncer de mama. Apenas uma geração acometida.

alteração de células somáticas provocada por múltiplas mutações ou deleções gênicas, onde estão envolvidos genes supressores e genes facilitadores, os oncogenes. A participação de alguns genes específicos na tumorigênese de determinados cânceres já está bem estabelecida, como é o caso dos tumores de cólon e reto (APC, DCC), retinoblastoma (Rb1) e da mama (p53)^{1,5,8}. Este último oncogene é um fator de transcrição que, no tecido mamário, regula a mitose da célula ductal normal, o qual se apresenta na forma mutante em cerca de 40-50% dos pacientes com câncer de mama¹.

Algumas famílias têm sido identificadas, nas quais observa-se um risco cumulativo de até 65% para o desenvolvimento do câncer da mama. Estas famílias são caracterizadas pela presença de vários aparentados em primeiro grau portadores da neoplasia, geralmente de início

na pré-menopausa e/ou bilateral. Esta forma de apresentação sugere a presença de um fator genético predisponente provavelmente transmitido hereditariamente^{7,12}.

Considera-se que existam três formas distintas de cânceres da mama. Uma denominada de esporádica, na qual a mutação genética desencadeadora da neoplasia ocorreria em uma família sem predisposição para a doença, ou seja, podendo acometer ao acaso qualquer indivíduo da população geral. Outra forma descrita como familiar, onde se observa a presença de dois ou mais aparentados em primeiro ou segundo grau com câncer de mama, porém sem predominância de diagnósticos precoces ou

bilaterais, e cujo risco relativo dos seus membros desenvolverem o câncer está aumentado em cerca de três vezes em relação à população geral. E, finalmente, a forma denominada hereditária, cujo quadro típico é caracterizado pela idade precoce ao diagnóstico, excesso de bilateralidade, múltiplos outros cânceres primários na família, e um padrão de transmissão autossômico dominante^{11,14}. Nestes casos, o risco para desenvolvimento da neoplasia é extremamente elevado ao longo da vida, podendo chegar até 10 vezes¹¹.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o risco de uma mulher desenvolver a doença se eleva conforme o maior número de membros afetados pelo câncer na família, e ainda mais, quanto mais próximo o grau de parentesco (OR = 2,45 para aparentado em primeiro grau; OR = 1,82 para segundo grau e OR = 1,35 para terceiro grau)^{3,18}.

Várias são as alterações genéticas descritas em relação ao câncer de mama esporádico, incluindo amplificação de alguns oncogenes como erbB, erbB2, c-myc, H-ras, AR, AT e de alguns genes supressores como Rb e p53. No entanto, sua participação na patogênese da doença permanece pouco elucidada. Mutações no gene AT são freqüentemente encontradas e podem ser responsáveis por uma alta proporção dos cânceres esporádicos da mama^{1,5,8}.

Muitos são os estudos de "linkage" feitos com o intuito de elucidar as relações entre as

Tabela 2

Forma de apresentação do câncer de mama segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Grau histológico				
II	32	27	11	<0,001
III	63	73	89	
Grau Nuclear				
1	26	27	44	<0,01
2	74	73	56	
Estadiamento				
CID, I	14	0	9	<0,001
II, III, IV	86	100	91	
CID - Carcinoma intraductal				

Tabela 3
Evolução do câncer de mama
segundo o grupo de estudo (%)

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Sem recidiva	74	73	36
Com recidiva	26	27	64

p < 0,0001

alterações genéticas detectáveis e as manifestações clínicas dos diferentes casos, para que estas informações sejam utilizadas com sucesso na prevenção primária do câncer da mama. Considera-se que cerca de 5 a 10% dos carcinomas da mama enquadram-se na categoria de câncer hereditário. Em nossa amostra, 13% deles tinham pelo menos um aparentado em primeiro grau com a neoplasia, e quase 6% das pacientes tinham dois ou mais parentes acometidos. Podemos notar na figura 1 que pelo menos 3 gerações consecutivas apresentavam a doença com manifestação preferencialmente na pré-menopausa (idade média = 43,9 anos) além de outras neoplasias primárias associadas. Esses casos caracterizam-se também por uma incidência maior de bilateralidade^{5,6}. Das 26 pacientes com história familiar, 19 % (5 casos) delas tinham neoplasia bilateral, e no grupo com maior número de casos na família esta proporção foi significativamente maior (27 % , p < 0,001).

O BRCA1, um gene mapeado no cromossomo 17q21, age como um gene supressor de tumor. Imagina-se que nos EUA cerca de 4 a 5 % das famílias estejam afetadas por algum tipo de mutação neste nível. Dois tipos de alterações em nível molecular têm sido observadas no BRCA1 e têm sido correlacionadas às formas hereditárias, em especial a 185delAG¹⁹. Esta alteração genética está também associada ao câncer de ovário. Estes estudos sugerem que os membros de uma família com pelo menos 2 parentes em primeiro grau afetados pelo câncer mamário, em idade precoce (por volta dos 30 anos de idade), têm uma chance de 90% de possuir tal alteração em seu genoma. O risco de desenvolvimento do tumor em mulheres com BRCA1 mutante é de mais de 50% antes dos 50 anos e cerca de 80 % por volta dos 65 anos de idade^{4,5,6}. Em indivíduos portadores de BRCA1 mutante o risco para desenvolvimento de um outro câncer de mama primário contralateral é de 60 % aos 60 anos, chegando a 87 % aos 70 anos de idade^{4,5}.

Recentemente identificou-se no cromossomo 13q12-13 um outro gene denominado BRCA2, também associado às formas hereditárias da doença, cujo padrão de apresentação difere do BRCA1, principalmente no que se refere ao acometimento de indivíduos do sexo masculino, fato não-observado com o primeiro gene mapeado, e também por não se associar à neoplasia ovariana^{6,14}.

A despeito de que aberrações nestes genes estão associadas a um risco elevado para o desenvolvimento do câncer, estas têm sido detectadas em frequência relativamente baixa, pressupondo que uma proporção significativa dos cânceres de mama diagnosticados na população devem ocorrer devido a fatores outros (genéticos e/ou ambientais) que não mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Estudos têm demonstrado que a incidência do câncer da mama em indivíduos portadores de BRCA mutante decai drasticamente com o aumento da idade, sugerindo diferenças nos mecanismos patogênicos entre as formas esporádicas e as hereditárias da neoplasia⁴. Porém, recentemente observou-se a presença de uma proteína semelhante ao BRCA1 no citoplasma de células provenientes de biópsias de neoplasia maligna mamária, sugerindo que aberrações no BRCA1 podem estar envolvidas na patogênese de muitos cânceres de mama, tanto esporádicos como familiares².

Paralelamente, tem-se estudado o papel destas alterações genéticas na evolução da neoplasia mamária. Ao contrário dos nossos resultados, alguns autores sugerem que as formas familiares ou hereditárias teriam um melhor prognóstico em comparação às formas esporádicas⁵. Em recentes estudos, observou-se uma

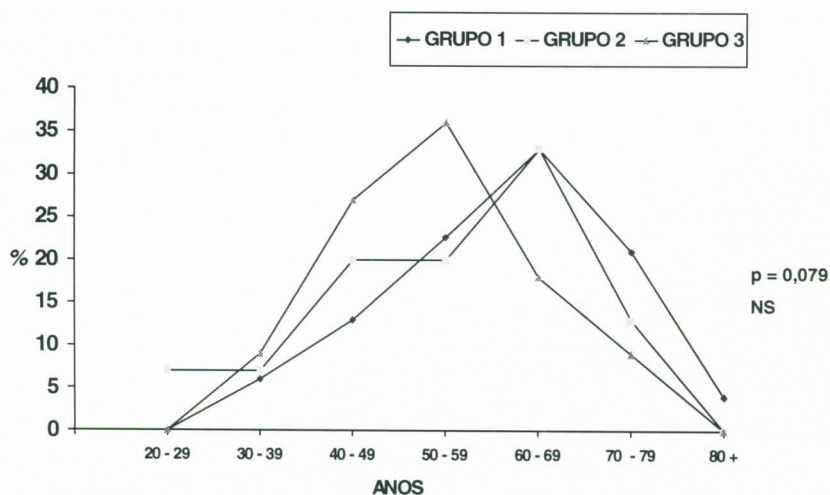


Figura 3 – Distribuição etária segundo o grupo de estudo.

redução do risco de óbito pela neoplasia entre as mulheres com aparentados em primeiro grau portadores de câncer de mama, mesmo quando este cálculo foi ajustado segundo idade, tamanho do tumor, estadiamento e bilateralidade. A taxa de sobrevivência aos 15 anos foi de 72% no grupo com história familiar contra 60% no grupo sem o antecedente ($p < 0,01$)¹³. Nossas pacientes com antecedente familiar fortemente positivo tiveram uma evolução da doença significativamente desfavorável em comparação aos outros dois grupos, provavelmente em decorrência de apresentarem estadiamento mais avançado, tumores mais indiferenciados e maior proporção de formas bilaterais.

Estudos sobre o comportamento da neoplasia mamária têm demonstrado que os casos com mutações do BRCA1, apesar de associados a alguns fatores prognósticos desfavoráveis (maior frequência de aneuploidia e alto índice proliferativo), apresentaram estadiamento inicial mais precoce e também menos recidivas e mortes conseqüentes à doença, quando comparados a casos com mutação do BRCA2 ou até mesmo a formas não-hereditárias^{14,17}.

Estas informações aliadas à alta incidência da neoplasia têm desencadeado estudos para desenvolver formas de profilaxia e prevenção adequadas da doença, como quimioprevenção com tamoxifen ou retinoides, dietas e outros. No entanto, a polêmica maior talvez resida em qual a atitude mais adequada frente a uma mulher com fortes indícios de possuir um fator genético predisponente ao câncer mamário. Ainda não existe consenso em que situações a pesquisa de mutações no BRCA1 e BRCA2 está indicada, e ainda mais controversa é a conduta frente a esta situação. Uma das propostas observadas na literatura é a mastectomia profilática, embora não se obtenha certeza de total proteção com tal conduta radical^{5,9}.

Portanto, consideramos este estudo como uma etapa preliminar de um Projeto mais abrangente e multidisciplinar, com a intenção de detectar indivíduos com alterações genéticas tais que possam nos direcionar para atitudes mais responsáveis no sentido de prevenir o aparecimento do câncer e não apenas sua detecção precoce, além de prover um conhecimento mais aprofundado dos fatores individuais (genéticos) e ambientais envolvidos na gênese do câncer mamário na população brasileira.

KEY WORDS

Breast cancer;
Heredity;
Prognosis.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF FAMILY HISTORY ON PROGNOSIS OF BREAST CANCER

Epidemiological studies have shown family history as a predisposing factor for breast cancer, as well as its probable interference in their prognosis. In order to identify possible hereditary cases and evaluate their evolution in comparison to patients without family history, a questionnaire was filled out by 200 women with invasive breast cancer treated at the Oncology Clinic of the Gynecology and Obstetrics Department of FCM/ UNICAMP, from January 14 to 30, 1992. Of these patients, 26 (13%) had family history of breast cancer. They were separated into two groups according to the number of breast cancer cases in their family (Group 2 - two cases in the family & Group 3 - three or more cases in the family). These groups were then compared to 52 patients (Group 1) who did not have family antecedents of the neoplasm. All the groups had the same age and similar features. The proportion of pre and peri-menopausal women and the number of bilateral forms was greater in Group 3 ($p < 0,05$). These group also had the greatest frequency of indifferent tumors, diagnosed at a more advanced stage ($p < 0,05$). Finally, it also showed a significantly higher number of recurrences ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALEFFI M, TEAGUE MW, JENSEN RA, VNENCAK-JONES CL, DUPONT WD, PARL FF. P53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 2147-2156.
2. CHEN Y, CHEN C, RILEY DJ et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995; 270: 789-791.
3. CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 961-972.
4. EASTON DF, FORD D, BISHOP DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 – mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-271.
5. EELES RA, STRATTON MR, GOLDBERG DE, EASTON DF. The genetics of familial breast cancer and their practical implications. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1383-1390.
6. FRIEDMAN LS, OSTERMEYER EA, LYNCH ED et al. The search for BRCA1. *Cancer Res* 1994; 54: 6374-6382.
7. HALL JF, LEE MK, NEWMAN B, MORROW JE, ANDERSON LA, HUEY B, KING MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1864-1869.
8. HARRIS JR, LIPPMAN ME, VERONESI U, WILLETT W. Breast Cancer – Medical progress. *N Engl J Med* 1992; 327: 473-480.
9. LERMAN C, NAROD S, SCHULMAN K, HUGHES C, GOMEZ-CAMINERO A et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA* 1996; 275: 1885-1892.
10. LIPPMAN ME. Epidemiology of Breast Cancer. In: LIPPMAN ME, LICHTER AS, DAN FORTH DN. *Diagnosis and management of breast cancer*. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1988.
11. LYNCH HT, WATSON P, LYNCH JF. Epidemiology and risk factors. In: ISAACS JH. *Breast cancer and the gynecologist*. Clin Obst Gynecol 1989; 32: 750-760.
12. MACKAY J, STEEL MC, ELDER PA, FORREST APM, EVANS HJ. Allele loss on the short arm of chromosome 17 in breast cancers. *Lancet* 1988; 1: 1384-1385.
13. MALONE KE, DALING JR, WEISS NS, McNIGHT B, WHITE E, VOIGT LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1417-1425.
14. MARCUS JN, WATSON P, PAGE DL et al. Hereditary breast cancer. Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
15. METLIN C, CROGHAN I, NATARAJAN N, LANE W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 973-983.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). *Câncer no Brasil – Dados dos Registros de Base Populacional*. Rio de Janeiro. 1991.
17. NATIONAL ALLIANCE OF BREAST CANCER ORGANIZATIONS. *NABCO News*. 1996.
18. SLATTERY ML, KERBER RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. *JAMA* 1993; 270: 1563-1568.
19. STRUWEING JP. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 per cent in Ashkenazi jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11: 198-200.
20. WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q 12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.

Endereço para correspondência:

*Maria Salete Costa Gurgel
Rua Alexandre Fleming, 101
01083-970 - Campinas - SP*