Identificação e acompanhamento de mulheres com risco aumentado para câncer de mama

Identification and screening of women with increased risk for breast cancer

RESUMO

A identificação de mulheres com aumento da probabilidade de desenvolverem câncer de mama é fundamental para se tentar definir grupos de risco e, dessa forma, oferecer modelos preventivos que possam ser particularizados e opções de manejo harmoniosamente decididas entre médicos e pacientes. Este artigo visa a sugerir rotinas e fornecer orientações a médicos generalistas, ginecologistas e mastologistas sobre o tema.

UNITERMOS: Câncer de Mama, Genética, Risco Aumentado.

ABSTRACT

The identification of women with an increased risk of developing breast cancer is essential to guide which patients would benefit from specific preventive interventions and strict breast cancer screening strategies. In this article we discuss how high risk patients can be identified and discuss general guidelines that clinicians, gynecologists and mastologists may use to direct at-risk patients to intervention programs.

KEYWORDS: *Breast Cancer, Genetics, Increased Risk.*

LUCIANO GUIMARÃES ARTICO – Médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia; pós-graduado em Oncomastologia pelo Hospital Moinhos de Vento; médico funcionário do Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul (UCS).
JULIANA GIACOMAZZI, MSc. – Biomédica, Mestre em Clínica Médica e doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS; Laboratório de Medicina Genômica/Serviço de Genética Médica, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA).
PATRICIA ASHTON-PROLLA, M.D., PhD. – Médica geneticista; Professora Adjunta do Departamento de Genética, UFRGS, e coordenadora do Programa de Oncogenética, Serviço de Genética Médica, HCPA.
MAIRA CALEFFI, M.D., PhD. – Médica mastologista e coordenadora do Núcleo da Mama do Hospital Moinhos de Vento.
ADEMAR BEDIN JÚNIOR, MSc. – Médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia; Mestre e pós-graduado em Oncomastologia pelo Hospital Moinhos de Vento.
GRAZIELA RECH ARTICO – Acadêmica de Medicina do 10º semestre da UCS.

Núcleo da Mama do Hospital Moinhos Moinhos de Vento, Centro Clínico Ramiro
Rua Ramiro Barcelos, 910, 11º andar.

✉ Endereço para correspondência:
Maira Caleffi
Rua Ramiro Barcelos, 910, 11º andar.
90035-001– Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3314-3696
NMama@hmv.org.br

INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer de mama é o tumor mais frequente em incidência e mortalidade no sexo feminino, correspondendo a 22% de todos os casos de câncer em mulheres (1). No Brasil, a doença é um problema de saúde pública, representando aproximadamente 20% do total de diagnósticos de câncer e 15% das mortes por câncer (2).

O número de casos novos esperados para o Brasil em 2008 e 2009 é de 470.000, com um risco estimado de 51 casos a cada 100.000 mulheres. O Rio Grande do Sul apresenta uma das maiores taxas de incidência de mortalidade por câncer de mama do Brasil (85,5 casos a cada 100.000 mulheres), e a capital do Estado, Porto Alegre, taxas surpreendentemente elevadas de incidência (119,7 casos a cada 100.000 mulheres) (2).

O câncer de mama é considerado uma doença multifatorial, sendo os fatores de risco para a doença de natureza hormonal, genética e ambiental. Alterações genéticas relacionadas ao câncer podem ocorrer tanto em células da linhagem somática quanto em células germinativas. A grande maioria ocorre em nível somático em células específicas do tecido em que se desenvolve a neoplasia. Quando mutações relacionadas ao desenvolvimento de câncer ocorrem na linhagem germinativa (óvulos e espermatozoides) de um indivíduo, elas podem ser transmitidas hereditariamente para os descendentes, sendo a grande maioria dos tumores hereditários causados, predominantemente, por mutações germinativas em genes de alta penetrância (3, 4).

Os tumores hereditários da mama correspondem a 5-10% de todos os diagnósticos de câncer de mama e geralmente manifestam-se em idade precoce (antes da menopausa), acometendo vários indivíduos em mais de uma geração da família. Exemplos de genes de alta penetrância associados a este fenótipo são os genes *BRCA1* e *BRCA2* (3, 5).

No entanto, a maioria dos casos de câncer de mama não é explicada por alterações em genes de alta penetrância, mas, sim, por alterações mais prevalentes e de menor risco, polimorfismos em genes de baixa penetrância,

Recebido: 1/9/2008 – Aprovado: 4/9/2008

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 52 14/4/2009, 13:11

também chamados genes de suscetibilidade, com participação individual relativamente pequena, que interagem entre si e com vários fatores ambientais (6).

Para identificação acurada de uma família ou indivíduo em risco para câncer de mama hereditário, é fundamental a obtenção da história pessoal e da história familiar de câncer através de um heredograma detalhado e com confirmação de laudos anatomopatológicos para os casos de câncer registrados (7).

Idealmente, deve ser obtida a história familiar de pelo menos três gerações, tanto da linhagem paterna quanto da linhagem materna, registrando-se idade do indivíduo ao diagnóstico do tumor, idade de óbito, bilateralidade e multifocalidade. O risco para a doença é mais expressivo quando o evento ocorreu em familiar de primeiro grau e o risco torna-se cumulativo quando dois ou mais familiares tiveram câncer de mama (8). Quando o câncer de mama ocorre em idade jovem, e há um ou mais familiares de primeiro grau com a doença em idade precoce, suspeita-se de uma síndrome de câncer de mama hereditário (8, 9).

Atualmente, várias estratégias de intensificação de rastreamento e intervenção no sentido de redução de risco podem ser oferecidas aos portadores de mutação em genes de predisposição e reduzem significativamente o risco de desenvolver câncer de mama e outros tumores. Portanto, é fundamental definir grupos de risco através de programas de triagem que utilizam ferramentas de predição de risco, para individualizar o acompanhamento, com o objetivo de detectar precocemente o câncer de mama e acompanhar periodicamente mulheres assintomáticas de alto risco.

Modelos de estimativa do risco de desenvolver câncer de mama

Na tentativa de quantificar de forma mais clara o risco de uma mulher assintomática desenvolver câncer de mama ao longo da vida, foram criados modelos que servem na prática para determinar ações que ofereçam benefícios na prevenção primária e secundária do câncer. Há pelo menos três modelos capazes de predizer o risco para o desenvolvimento da doença: Modelo de Gail, Modelo de Claus e Modelo de Tyrer-Cuzick.

Esses modelos de estimativa de risco podem ser aplicados em mulheres atendidas em consultórios, clínicas privadas ou públicas e em programas de rastreamento populacional para câncer de mama.

Modelo de Gail

O Modelo de Gail foi desenvolvido para uso clínico a partir do *Breast Cancer Detection and Demonstration Project – BCDDP*, um programa de rastreamento mamográfico desenvolvido na década de 70 (10). É amplamente conhecido e utilizado para predição do risco atual (em 5 anos) e do risco cumulativo (até os 90 anos de idade) de desenvolver câncer de mama (11). Porém, considera somente a história familiar de câncer de mama em primeiro grau, negligenciando os demais tipos de câncer e graus de parentesco. O Modelo não considera a idade ao diagnóstico do câncer de mama e ignora a história pessoal de neoplasia lobular (12).

As variáveis utilizadas no cálculo do Modelo de Gail são: idade atual da paciente, idade na menarca e ao nascimento do primeiro filho vivo, número de biópsias, presença de atipias mamárias e diagnóstico de câncer de mama (10). No *site* do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (11) pode-se calcular o risco, segundo o Modelo de Gail, de desenvolver câncer de mama nos próximos 5 anos e até os 90 anos da idade.

Modelo de Claus

Este modelo foi desenvolvido com base no estudo *Cancer and Steroid Hormone Study (CASH).* As tabelas desse modelo são usadas para determinar o risco cumulativo para diversas faixas etárias, de acordo com o número de familiares de primeiro ou segundo grau e a idade desses quando do diagnóstico de câncer de mama (13, 14).

O Modelo de Claus é o que melhor considera a história familiar, porém desconsidera histórias de câncer de mama bilateral, câncer de mama masculino e câncer de ovário, e negligencia todos os outros fatores de risco além da idade da paciente (12).

Modelo de Tyrer-Cuzick

Este modelo foi desenvolvido com base no estudo *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS*), sendo utilizado para estimar a probabilidade de mutação em gene *BRCA (BRCA1* e *BRCA2)* e o risco vital de câncer de mama através da análise da história familiar, assim como fatores de risco hormonais e reprodutivos, utilizando como variáveis: idade, índice de massa corporal, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, idade na menopausa, biópsia de mama, história de hiperplasia atípica e de carcinoma ductal *in situ*, história familiar de câncer de mama em 1º e 2º grau, idade ao diagnóstico do câncer de mama, câncer de ovário.

A ferramenta utilizada para estimar o risco é o *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool, RiskFileCalc version 1.0* (15, 16, 17, 18).

Critérios clínicos para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário

Os principais critérios utilizados para o diagnóstico clínico de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário são os critérios de NCCN definidos pela *National Comprehensive Cancer Network* e critérios da ASCO definidos pela *American Society of Clinical Oncology*, descritos

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 53 14/4/2009, 13:11

QUADRO 1 – Critérios da ASCO para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (HBOC)

1. três ou mais casos de câncer de mama + um caso de câncer de ovário em qualquer idade; ou
2. mais de três casos de câncer de mama ≤ 50 anos; ou
3. par de irmãs (ou mãe e filha) com um dos seguintes critérios (≤ 50 anos):
   - dois casos de câncer de mama; ou
   - dois casos de câncer de ovário; ou
   - um caso de câncer de mama + 1 caso de câncer de ovário

QUADRO 2 – Critérios do NCCN (2008) para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e ovário (HBOC)

1. Família com mutação detectada em *BRCA1* ou *BRCA2*
2. História pessoal de câncer de mama associada a um ou mais dos seguintes:
   - diagnóstico antes dos 40 anos
   - diagnóstico antes dos 50 anos ou 2 tumores primários de mama (bilateral ou ipsilateral) associado com um ou mais casos de câncer de mama ≤ 50 ou um caso de câncer de ovário
   - diagnóstico em qualquer idade, com 2 familiares próximos com câncer de mama e/ou ovário em qualquer idade
   - familiar do sexo masculino com câncer de mama
   - história pessoal de câncer de ovário
   - ascendência étnica associada a uma alta frequência de mutações deletérias (p. ex.: ascendência Ashkenazi)
3. História pessoal de câncer de ovário
4. História pessoal de câncer de mama em homem particularmente se um ou mais dos seguintes:
   - familiar do sexo masculino com câncer de mama
   - familiar do sexo feminino com câncer de mama e/ou ovário

respectivamente nas Quadros 1 e 2 (19, 20).

Além dos critérios para diagnóstico clínico, podem-se utilizar modelos de estimativa da probabilidade de existir uma mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, calculado com base na história familiar de câncer do indivíduo. Os principais modelos existentes são os modelos de Couch modificado (Penn II), BRCAPro e as tabelas de prevalência da mutação do Laboratório Myriad (21, 22, 23).

Recomenda-se que o teste genético para identificar mutações em gene *BRCA* seja realizado em indivíduo com diagnóstico de câncer de mama ou ovário e que seja indicado somente quando houver uma probabilidade mínima de mutação de 10%, estimada pelos modelos de Penn II, BRCAPro e Tabelas de Myriad (20). Em alguns países, o ponto de corte para indicação do teste genético em termos de probabilidade *a priori* de mutação é maior, ficando entre 20 e 30%.

Opções de manejo para mulheres com risco elevado para câncer de mama

Após a avaliação criteriosa e individualizada de cada caso, com aplicação dos modelos de estimativa de risco, avaliação dos critérios clínicos para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário, e realização de teste genético para mutação em gene *BRCA*, torna-se imperiosa a discussão e a oferta de formas de seguimento e de métodos eficazes para prevenir a doença para os indivíduos que apresentam aumento de risco para câncer de mama.

Abaixo estão explicitadas as formas de acompanhamento ou de intervenção.

1) Mulheres com risco aumentado de câncer de mama definido pelos modelos descritos acima e que preencham critérios clínicos para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário, mas que não tenham realizado teste genético para mutação em gene *BRCA*, devem ser acompanhadas conforme orientações da Tabela 1.

2) Mulheres com risco aumentado de câncer de mama definido pelos modelos descritos acima e que preencham critérios clínicos para a síndrome de predisposição hereditária ao câncer de mama e/ou ovário, que sejam portadoras documentadas de uma mutação germinativa em gene *BRCA*, devem ser acompanhadas conforme orientações da Tabela 1. Para este grupo, devem ser discutidas as opções de intervenção: quimioprevenção e/ou cirurgias redutoras de risco (mastectomia bilateral redutora de risco e salpingo-ooforectomia).

Quimioprevenção

No que tange à questão da prevenção primária, no grupo de mulheres de alto risco com teste genético positivo para uma mutação em *BRCA*, existe a opção de oferecer a quimioprevenção através do uso do tamoxifeno (na dose 20mg por um período de 5 anos), um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM) de primeira geração. O tamoxifeno é a única droga aprovada pelo FDA para uso com essa finalidade em mulheres de alto risco para o câncer de mama. Alguns estudos demonstraram benefícios com a quimioprevenção, como o NSABP P-1 (25), o IBIS (26), o MORE (27), o STAR (28) enquanto que outros não, como o T*he Italian Breast Cancer Prevention Study* (29) *e o The Royal Mar-*

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 54 14/4/2009, 13:11

TABELA 1 – Recomendações de acompanhamento clínico e laboratorial (exames de imagem para mulheres com risco cumulativo vital de 20% ou mais para câncer de mama e mulheres com histórias familiares sugestivas de síndrome de predisposição ao câncer de mama e/ou ovário)

	Autoexame mensal	Exame clínico semestral	Mamografia anual	Ecografia anual
18 aos 25 anos	X			
25 aos 50 anos	X	X	X	X
A partir dos 50 anos	X	X	X	

* Devido à lipossubstituição das mamas, geralmente, após os 50 anos, não há necessidade de realizar ecografia, a menos que seja indicado para investigação adicional de alteração de imagem a mamografia.
** Em todos os casos, e especialmente em mulheres com idade jovem e mamas densas, discutir a indicação de ressonância nuclear magnética das mamas (RNM) para rastreamento. O Colégio Americano de Radiologia recomenda a realização periódica de RNM das mamas para mulheres com risco vital de câncer de mama superior a 20% (American College of Radiology 1998).

sden Hospital Breast Cancer Prevention Trial (26), permanecendo a questão do real benefício desta intervenção, especialmente em mulheres portadoras de mutações germinativas em genes *BRCA,* ainda controversa.

O tamoxifeno apresenta efeitos adversos (carcinoma de endométrio, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar) mais significativos nas mulheres na pós-menopausa; portanto, deve-se individualizar cada caso, especialmente neste grupo de mulheres e sempre discutir a indicação de uso do medicamento com a paciente, levando em conta a presença de outros fatores de risco adicionais, como, por exemplo, o fumo e uso de anticoncepcionais orais, que potencializam o risco para eventos trombóticos. Pacientes na pré-menopausa com história de carcinoma lobular *in situ* e hiperplasia atípica parecem o protótipo ideal para a quimioprevenção. De acordo com estudos recentes (30, 31), ficou estabelecido que o tamoxifeno possui prolongado efeito protetor no decorrer dos anos posteriores à interrupção do fármaco, e a toxicidade ocorre apenas na vigência do tratamento preventivo.

Os resultados do estudo do tamoxifeno em câncer de mama contralateral em portadoras de mutação germinativa em gene *BRCA* sugerem que o tamoxifeno é protetor nas mulheres com ovários intactos, mas não nas mulheres ooforectomizadas. Os efeitos protetores observados de tamoxifeno são similares para as mulheres que foram diagnosticadas com seu primeiro câncer mamário antes da menopausa e após a menopausa (32). Os estudos MORE (27) e STAR (25), que indicaram o uso de raloxifeno 60mg para quimioprevenção, observaram uma redução do risco de câncer de mama. A eficácia do raloxifeno é similiar a do tamoxifeno para carcinoma invasivo de mama, mas não carcinoma não invasor. O raloxifeno está indicado para mulheres pós-menopáusicas (pois os estudos analisaram apenas pacientes com falência ovariana) e apresenta menores efeitos colaterais quando comparado ao tamoxifeno.

Mastectomia

Devido a sua radicalidade, esta opção profilática deve ser discutida como uma das intervenções disponíveis para redução de risco para portadoras de alterações dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, e é importante enfatizar que mesmo após a cirurgia há chance de desenvolver câncer de mama nos tecidos remanescentes, pois geralmente não há uma ressecção completa do tecido mamário. No entanto, entre todas as medidas redutoras de risco disponíveis para pacientes com mutação, esta é certamente a mais eficaz em termos de redução de risco.

Um estudo envolvendo 639 mulheres com alto risco para câncer de mama submetidas a mastectomia profilática revelou que a incidência e o número de mortes por câncer de mama foi reduzida em mais de 90% (33).

A cirurgia redutora de risco (mastectomia bilateral) pode ser indicada em mulheres jovens, em mamas de difícil rastreamento e com mutação germinativa nos genes *BRCA1* e *BRCA2,* e também em pacientes com mutações germinativas em outros genes de predisposição hereditária ao câncer de mama como *TP53* (associadas a síndrome de Li-Fraumeni) e *PTEN* (associadas à síndrome de Cowden).

Salpingo-ooforectomia

A salpingo-ooforectomia bilateral profilática tem sido sugerida como opção de redução de risco para mulheres com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, e tem como resultado a diminuição do risco de câncer de ovário e também do risco de câncer de mama (em cerca de 40%) (34). Em portadoras de mutação, especialmente se houver história familiar de câncer de ovário e se a mutação estiver em uma região gênica associada com esse tumor, a salpingo-ooforectomia bilateral profilática é idealmente realizada entre 35 e 40 anos ou após prole completa ou sem desejos de gestações (35). Para aquelas pacientes sem indicação cirúrgica ou que não desejam o procedimento cirúrgico profilático, alguns especialistas sugerem a realização de ultrassonografia transvaginal e CA-125 semestralmente, a partir de 35 anos de

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 55 14/4/2009, 13:11

idade, ou iniciar a solicitação desses exames 5 a 10 anos antes da idade do diagnóstico de câncer de ovário no familiar mais jovem, sendo dosados do primeiro ao décimo dia do ciclo nas mulheres pré-menopáusicas. É importante considerar que esses procedimentos de rastreamento para câncer de ovário não têm uma boa sensibilidade para identificação do câncer de ovário em estágios iniciais.

CONCLUSÃO

Ao se determinar fatores de risco que aumentam a probabilidade do desenvolvimento do câncer mamário, torna-se imperiosa a discussão e o oferecimento de métodos eficazes no sentido de prevenção da doença. Decisões médicas deveriam ser tomadas com base nos fatores de risco avaliados e de acordo com a maior chance em relação à possibilidade futura de desenvolver o câncer de mama. A avaliação do risco para câncer de mama deve ser idealmente realizada no âmbito de uma equipe multidisciplinar constituída de profissionais de diferentes áreas clínicas, cirúrgicas e laboratoriais, inclusive profissionais habilitados a identificar o risco genético e realizar aconselhamento genético das pacientes em risco e seus familiares. Os serviços de mastologia que se dispõem a oferecer um atendimento diferenciado para mulheres com risco de predisposição para câncer de mama deveriam criar comitês ou grupos multidisciplinares para a decisão de prevenção primária mais adequada para cada paciente acompanhada, desde que a mesma participe das discussões sobre as opções existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCa): http://www.inca.gov.br
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266:66-71.
4. Monteiro AN. BRCA1: exploring the links to transcription. Trends Biochemical Science. 2000; 25:469-474.
5. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 to chromosome 13q12-13. Science. 1994; 265:2088-2090.
6. Peto J, Easton DF, Matthews FE, et al. Cancer mortality in relatives of women with breast cancer: the OPCS study. International Journal of Cancer. 1996; 65:273-283.
7. Roth FL, Camey SA, Caleffi M, et al. Consistency of self-reported first-degree family history of cancer in a population-based study. Familial Cancer. 2009.
8. Offit K, Gilewski T, McGuire P, et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. Lancet. 1996; 347:1643-1645.
9. Harris J, Lippman ME, Morrow M, et al. Diseases of the Breast. Lippincott-Raven. p. 162, 1996.
10. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for White Females Who Are Being Examined Annually. Journal of the National Cancer Institute. 1989; 81(24):1879-1886.
11. Veronesi U, Luini A; Costa A, et al. Mastologia oncológica, p.242, 2002.
12. Euhus DM. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. Breast Journal. 2001; 7(4):224-232.
13. Claus EB, Risch N, Thompson D, et al. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer. 1994; 73:643-651.
14. Ross JA, Severson RK, Davis S, et al. Breast Cancer Research and Treatment. 1997; 42(2):187-192.
15. Lalloo F, Kerr B, Friedman J, et al. Risk assessment and management in cancer genetics. Oxford University Press. 2005.
16. Amir E, Evans DG, Shenton A, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family evaluation and screening programme. Journal of Medical Genetics. 2003; 40(11):807-814.
17. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Statistics in Medicine. 2004; 24(1):1111-1130.
18. Fasching PA, Bani MR, Nestle-Kramling C, et al. Evaluation of mathematical models for breast cancer risk assessment in routine clinical use. European Journal of Cancer Prevention. 2007; 3:216-224.
19. National Comprehensive Cancer Network: www.nccn.org
20. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. Journal of Clinical Oncology 14:1730-6; (1996).
21. University of Pennsylvania: http://www.upenn.edu/
22. BRCAPro: http://www.isds.duke.edu/~gp/brcapro.html
23. Myriad Genetics: http://www.myriad.com/
24. American College of Radiology. Illustrated breast imaging reporting and data system (BIRADS). Reston: American College of Radiology, 3ª edição, 1998.
25. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. Jama. 2006; 295(23):2727-2741.
26. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet. 2003; 361(9354):296-300.
27. Dickler MN, Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation—breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. Annals of the New York Academy of Sciences. 2001; 949:134-142.
28. Wickerham DL. Tamoxifen versus raloxifene in the prevention of breast cancer. European Journal of Cancer. 2002; 38:S20-21.
29. Veronesi A, Pizzichetta MA, Ferlante MA, et al. Tamoxifen as adjuvant after surgery for breast cancer and tamoxifen or placebo as chemoprevention in healthy women: different compliance with treatment. Tumori. 1998; 84(3):372-375.
30. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. Journal of the National Cancer Institute. 2005; 97:1652-1662.
31. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Cancer Letters. 2007; 247(2):259-265.

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 56 14/4/2009, 13:11

32. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. International Journal of Cancer. 2006; 118(9):2281-2284.
33. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. The New England Journal of Medicine. 1999; 340(2):77-84.
34. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. The New England Journal of Medicine. 2002; 346 (21):1609-1615.
35. Daly MBA, Jennifer E, Bryant Eileen, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2007.

16-252-Identificação e acompanhamento-ANTIGO-MANEJO.pmd 57 14/4/2009, 13:11