

**ESTUDO DE VARIÁVEIS CLÍNICAS E
ANATOMOPATOLÓGICAS EM PACIENTES
PORTADORAS DE ADENOCARCINOMA DE
MAMA E COLORRETAL, SINCRÔNICOS OU
METACRÔNICOS**

LUCIANA LAGE MEJIA ZAPATA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

**Orientador: Dr. Fábio de Oliveira Ferreira
Co-orientadores: Prof. Dr. Benedito Mauro
Rossi, Dr. Mário Mourão Filho**

**São Paulo
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Zapata, Luciana Lage Mejía

Estudo de variáveis clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos / Luciana Lage Mejia Zapata – São Paulo, 2010.

74p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Oliveira Ferreira

Descritores: 1. CÂNCER DE MAMA. 2. CÂNCER COLORRETAL. 3. ADENOCARCINOMA. 4. GENES. 5. VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS. 6. SÍNDROME METABÓLICA. 7. TUMORES SINCRÔNICOS. 8. TUMORES METACRÔNICOS.

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado

À memória de meus queridos avós Sóter e Thereza.

Aos meus queridos pais, Lúcia e Marcelo, pelos sacrifícios e apoio incondicional em todos os momentos de minha vida. A vocês dedico todo meu amor, admiração e agradecimento.

Ao meu querido Marcel, por sua doçura e companheirismo, acolhimento amoroso e reconfortante.

Aos queridos Daniela e Flavinho pelo carinho e apoio constantes .

Ao meu sobrinho João Marcelo pela imensa alegria que nos proporciona.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador Dr Fábio de Oliveira Ferreira, exemplo de dedicação e competência, por sua gentileza, disponibilidade e principalmente por sua orientação com valiosas sugestões que viabilizaram este trabalho.

Ao meu co-orientador Dr Benedito Mauro Rossi, pela oportunidade de fazer parte da pós graduação, sendo um exemplo de dedicação e caráter, inspirando a todos os jovens médicos que estão iniciando a carreira.

Ao Dr Mário Mourão exemplo de dedicação a esta instituição e ao exercício da mastologia.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Câncer Colorretal e em especial á enfermeira Erika Monteiro pela análise estatística e por ser um exemplo de competência, dedicação e pelos importantes ensinamentos aos alunos pertencentes ao grupo.

À Sra. Hirde Contesini, minha admiração pela grande dedicação de todos estes anos ao SAME, sempre recebendo a todos os alunos de forma amorosa com seu carinho e melhor sorriso.

Ao Dr.Humberto Torloni, pela dedicação a esta instituição, e pelo seu importante trabalho e empenho em viabilizar o fornecimento de informações fundamentais aos pesquisadores deste hospital.

Á todos os funcionários e ex-funcionários do SAME, em especial ao Luciano Feitosa e Luís Otílio, pela gentileza e eficiência em conseguir os prontuários que se encontravam dentro e fora da instituição.

À equipe da biblioteca Suely Francisco, Francyne P. Gomes de Lima Rosinéia Aguiar Carneiro e Priscila Melo Vieira pelo carinho, paciência, disponibilidade e eficiência nas orientações.

Aos alunos de PBIC Carol Rossi e André Torloni pela importante contribuição no fornecimento de alguns casos para inclusão neste trabalho.

A todos meus colegas da pós-graduação Juliana Almeida, Juliana de Andrade, Juliana Portas, Maria José Souza, Luís Alberto Mattos, Michele Mansur, pelas dicas valiosas, horas de estudo e momentos de descontração e em especial à Tatiana Oliveira, pela acolhida carinhosa em São Paulo.

Aos eternos amigos Bruna Mattos e Juliano Machado, que compreenderam minha ausência e, que mesmo distantes, estão sempre na torcida e constantemente presentes nos meus pensamentos.

Ao meu querido Marcel, obrigada por seu carinhoso apoio, suas doces palavras de incentivo, por entender minhas angústias e compreender minhas longas ausências.

À Dra Célia Tosello, pela importante oportunidade de fazer parte de sua equipe, exemplo de caráter, competência e incansável dedicação a oncologia, que tanto me inspira.

À Dra Maristela Miranda, minha gratidão pela oportunidade que me ofereceu, por sua valiosa amizade, exemplo de competência e alegria, tornando a minha prática oncológica mais leve.

À Dra Ana Paula Bertozzi, exemplo de competência, dedicação e grande generosidade e amor aos pacientes oncológicos, inspirando minha prática médica diária.

Á equipe de pesquisa do Hospital IBCC pelo incentivo e carinho e em especial, á querida Valquíria Ritter por seu valioso apoio , paciência e compreensão permitindo viabilizar este projeto. Sem você não teria sido possível conciliar trabalho e estudo.

Á querida Cinira pela amizade, palavras generosas de incentivo e apoio constante.

Á Sra Inês Nashimoto pela análise estatística.

Ao curso de pós-graduação , experiência de vida marcante, que através deste trabalho, contribuiu para meu amadurecimento pessoal e intelectual.

RESUMO

Zapata L. **Estudo de variáveis clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos.** São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Com os contínuos avanços diagnósticos e terapêuticos, as taxas de sobrevida para os portadores de câncer colorretal e câncer de mama melhoraram. Com a maior longevidade, torna-se esperado um aumento no risco de uma segunda neoplasia em outro sítio primário. Os cânceres de mama e colorretal constituem os sítios primários mais freqüentes para tumores metacrônicos ou sincrônicos. Alguns estudos sugerem associação positiva entre câncer de mama e câncer colorretal, sincrônicos ou metacrônicos. O diagnóstico de carcinoma de mama pode aumentar o risco de câncer colorretal em até duas vezes quando comparado ao risco populacional. **Objetivo:** Analisar variáveis demográficas, clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos, e avaliar se a ordem de ocorrência dos tumores influencia o prognóstico. **Casuística e método:** Foram avaliados retrospectivamente os dados de pacientes com diagnóstico de câncer de mama e colorretal, sincrônico ou metacrônico, atendidas no Hospital AC Camargo no período de 1970 a 2009. Foram excluídas pacientes com história familiar sugestiva de síndrome hereditária. Foram calculadas as freqüências simples das variáveis estudadas. Para as variáveis categóricas foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. Para as variáveis numéricas foram utilizados o teste *t* ou ANOVA. Os cálculos dos estimadores atuariais de sobrevida foram feitos pela técnica de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida comparadas utilizando-se os testes de Log Rank. A significância estatística foi definida para os valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Os dados de 99 pacientes foram analisados (idade

mediana= 58; 31-94). 86 desenvolveram tumores metacrônicos (e 13 tumores sincrônicos. O estudo sugere a participação de variáveis clínicas e demográficas na etiopatogenia de ambos os tumores: 42% apresentavam HAS, 14% eram obesas (IMC $\geq$ 30) e 12% eram diabéticas. O principal tipo histológico para câncer de mama foi o carcinoma ductal invasor. O câncer de mama foi o tumor primário mais frequentemente diagnosticado como primeira neoplasia. O intervalo mediano de tempo para a ocorrência do primário colorretal, após o diagnóstico do tumor de mama (n=62; 62,6%), foi de 6 anos. Quando o primeiro diagnóstico foi de câncer colorretal (n=24; 24,2%), o intervalo mediano para o diagnóstico de câncer de mama foi de 3,5 anos. As pacientes portadoras de tumores sincrônicos apresentaram pior prognóstico em relação às portadoras de tumores metacrônicos (SG 5 anos: 87,1% *versus* 42,2%; SG 10 anos: 69,6% *versus* 21,1%; p= 0,001); seguimento mediano de 93,7 meses. **Conclusão:** Os conhecimentos obtidos podem auxiliar na estruturação de programas de rastreamento que impliquem na vigilância de câncer de mama e câncer colorretal em pacientes que tiveram diagnóstico de uma das neoplasias. Estudos futuros de análise genética molecular poderão contribuir para o melhor entendimento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes com câncer de mama e vice-versa.

SUMMARY

Zapata L. [Study of clinical and pathological variables in patients with adenocarcinoma of breast and colorectal cancer, synchronous or metachronous]. São Paulo; 2009. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

With the continuous advances in diagnosis and therapy, survival rates for patients with colorectal cancer and breast cancer have improved. With greater longevity, it is expected to increase the risk of a second cancer in another primary site. The breast and colorectal are the most frequent primary sites for synchronous or metachronous tumors. Some studies suggest a positive association between breast cancer and colorectal cancer, synchronous or metachronous. The diagnosis of breast cancer may increase the risk of colorectal cancer by up to two times compared to the population risk. Objective: To analyze demographic, clinical and pathological data in patients with adenocarcinoma of breast and colorectal cancer, synchronous or metachronous, and assess whether the order of occurrence of tumors affect the prognosis. Patients and methods: We retrospectively evaluated data from patients diagnosed with breast cancer and colorectal cancer, synchronous or metachronous, the Hospital AC Camargo from 1970 to 2009. We excluded patients with a family history suggestive of hereditary syndrome. We calculated frequency of simple variables. For categorical variables we used the chi-square and Fisher exact test. For the numerical variables were used *t* test or ANOVA. The calculation of actuarial survival estimates were made by the technique of Kaplan-Meier and survival curves compared using the Log Rank test. Statistical significance was defined for *p* values <0.05.

Results: Data from 99 patients were analyzed (median age = 58, 31-94). 86 developed metachronous tumors (13 and synchronous tumors). The study suggests the involvement of clinical and demographic variables in the pathogenesis of both tumors: 42% had hypertension, 14% were obese (BMI $\geq$ 30) and 12% were diabetic. The main type histology for breast cancer was invasive ductal carcinoma. Breast cancer was the primary tumor most often first diagnosed as cancer. The median time interval for the occurrence of primary colorectal cancer after diagnosis of breast tumor (n = 62; 62.6%) was 6 years. When the first diagnosis was colorectal cancer (n = 24, 24.2%), the median interval to diagnosis of breast cancer was 3.5 years. The patients with of synchronous tumors had a poorer prognosis compared to diabetic women with metachronous tumors (SG 5 years: 87.1% versus 42.2%, SG 10 years: 69.6% versus 21.1%, p = 0.001), median follow-up 93.7 months. Conclusion: The knowledge obtained may help in structuring screening programs involving the monitoring of breast cancer and colorectal cancer in patients who had a diagnosis of cancer. Further studies of molecular genetic analysis may contribute to better understanding of the risk of developing colorectal cancer in patients with breast cancer and vice versa.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Curvas de sobrevida global (SG) segundo a ordem de diagnóstico de câncer..... 44
- Figura 2** Curvas de sobrevida global (SG) segundo o momento de diagnóstico de câncer: metacrônico e sincrônico..... 45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência de variáveis clínicas selecionadas em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.....	33
Tabela 2	Localização dos tumores em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos, e ocorrência de 3º tumor primário.....	34
Tabela 3	Diagnóstico de câncer em parentes de 1º grau de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.....	35
Tabela 4	Aspectos relacionados à idade em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico de câncer.....	37
Tabela 5	Análise das medianas de idade de diagnóstico de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico de câncer.....	38
Tabela 6	Análise do intervalo de tempo entre os diagnósticos de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico.....	39
Tabela 7	Estadiamento clínico (cTNM) e histologia da neoplasia em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR).....	40

Tabela 8	Análise da distribuição de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) por estadiamento clínico (cTNM) segundo a ordem de diagnóstico dos tumores.....	41
Tabela 9	Análise de distribuição de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) por agrupamento de estádios clínicos segundo o momento de diagnóstico dos tumores.....	42
Tabela 10	Situação clínica de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.....	42
Tabela 11	Padrão de recidiva em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.....	43
Tabela 12	Taxas de sobrevida global (SG) em 5 e 10 anos para 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem e o momento de diagnóstico de câncer.....	44
Tabela 13	Análise da idade de óbito nas 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem e o momento de diagnóstico do câncer.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
CANGENES	Genes Candidatos
CBC	Carcinoma Basocelular
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CCR	Câncer Colorretal
CHECK-2	Cell Cycle Checkpoint Kinase 2
EC	Estadiamento Clínico
EUA	Estados Unidos
FAP	Polipose Adenomatose Familiar
GIST	Gastrintestinal Stromal Tumors
HBCC	Hereditary Breast Colorectal Cancer
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
IGF-1	Fator de Crescimento de Insulina 1
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Kg/m²	Kilogramas por metro quadrado
SG	Sobrevida Global
SNC	Sistema Nervoso Central
TNM	T= tumor, N= nódulo, M= metástase
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	20
3	MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1	Critérios de inclusão	22
3.2	Critérios de exclusão	23
3.3	Coleta de dados	23
3.3.1	Variáveis do estudo	24
3.3.2	Sobrevida global	27
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5	ASPECTOS ÉTICOS	31
6	RESULTADOS	33
7	DISCUSSÃO	48
8	CONCLUSÃO	63
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa
- Anexo 2** Ficha de Preenchimento de Dados: Câncer Colorretal e Câncer Mama
- Anexo 3** Banco de dados das 99 pacientes envolvidas no estudo
- Anexo 4** Estadiamento Clínico do Câncer de Mama
- Anexo 5** Estadiamento Clínico do Câncer Colorretal
- Anexo 6** Índice de Massa Corpórea
- Anexo 7** Tabelas de Risco para Câncer de Mama Hereditário Modelo de Tyrer - Cuzick

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama e o câncer colorretal estão entre as neoplasias malignas mais comuns nos países desenvolvidos e vários estudos focados em fatores de riscos específicos, têm sugerido similaridades na carcinogênese dos dois tumores (TOMA et al. 1987; MCCREDIE et al. 1997; KMET et al. 2003; KAN et al. 2006; SJÖBLOM et al. 2006; WOOD et al. 2007; KHALIL e CECCARELLI 2009).

Com os contínuos avanços diagnósticos e terapêuticos, as taxas de sobrevida para as portadoras de câncer colorretal e câncer de mama melhoraram. Assim, embora o diagnóstico de mais de um câncer primário durante a vida de uma mulher ser ainda um evento relativamente raro, com a maior longevidade, torna-se esperado um aumento no risco de uma segunda neoplasia em outro sítio primário (EVANS et al. 2002; LEVI et al. 2002).

Nas mulheres, a probabilidade de se desenvolver câncer durante a vida é de aproximadamente 38%, sendo o câncer de mama responsável por 26% dos casos novos e o câncer colorretal por 10% (DELINGER et al. 2009).

O câncer de mama continua sendo a malignidade mais comumente diagnosticada entre as mulheres nos Estados Unidos e a estimativa da doença entre as mulheres americanas, segundo LEVIN et al. (2008), e *American Cancer Society* (ACS) (2009) é de aproximadamente 184 mil novos casos com mais de 40 mil mortes pela doença.

No Brasil, em 2010, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) foi de mais de 49 mil novos casos de câncer de mama com maior incidência nas mulheres das regiões do sudeste, sul, centro-oeste e nordeste, excluindo-se câncer de pele não melanoma (Ministério da Saúde 2009).

Já a estimativa de diagnóstico para o câncer colorretal segundo LEVIN et al. (2008), e *American Cancer Society* (ACS) (2009) foi cerca de 148 mil pessoas e de aproximadamente 50 mil mortes pela doença, sendo considerado o terceiro tipo de malignidade mais diagnosticada e a terceira causa de morte por câncer entre as mulheres nos Estados Unidos.

O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o Brasil no ano de 2010 foi de 15 mil para as mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto para as mulheres é o segundo mais freqüente nas regiões Sudeste, o terceiro mais freqüente nas regiões Sul, Centro-Oeste e Nordeste, enquanto na região Norte é o quinto mais freqüente (Ministério da Saúde 2009).

Uma importante recente evidência da Europa e dos Estados Unidos mostrou um aumento de 10 a 20% no risco de um segundo câncer primário em mulheres. O risco foi estimado como o número observado de segundo câncer primário comparado com aquele esperado de acordo com a idade, sexo, e taxa de incidência baseada em registro específico (KHALIL e CECCARELLI 2009).

Billroth em 1889, citado por AGARWAL et al. (1986, p.307) foi o primeiro a descrever a existência de neoplasias primárias múltiplas, sendo

definidas como dois ou mais cânceres no mesmo ou outros órgãos de um mesmo paciente, tanto sincrônico ou metacrônico.

Tumor sincrônico é definido como o 2º tumor primário diagnosticado até 6 meses do diagnóstico do primeiro tumor primário; após 6 meses, o 2º tumor primário é definido como metacrônico (PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004).

Cada tumor precisa ter um perfil histológico definido de malignidade, podendo ser distintamente separado em caso de neoplasia primária múltipla no mesmo órgão, e claramente não ter origem metastática de outro órgão (UENO et al. 2003).

O câncer de mama e colorretal, além de estarem entre os tipos de carcinoma mais comuns, são também os dois sítios mais frequentes para tumores primários metacrônicos ou sincrônicos (PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004; AHMED et al. 2006).

Algumas razões hoje conhecidas e descritas em estudos contribuem para que este fenômeno ocorra, como a exposição a agentes carcinogênicos, predisposição genética, quimioterapia, radioterapia, deficiência imunológica, entre outros (SCHENKER et al. 1984; VALAGUSSA et al. 1987; EVANS et al. 2002; RUBINO ET AL. 2003).

O risco de um segundo tumor primário na população com história de câncer varia de 1.14 a 2.2, sendo maior em mulheres jovens (KHALIL e CECCARELLI 2009) e mulheres com uma história pessoal de câncer tem de 2 a 6 vezes um risco relativo maior para a doença comparado com mulheres sem uma história pessoal de malignidade (TRENTHAM-DIETZ et al. 2007).

Conforme DELINGER et al. (2009), aproximadamente 8 a 10% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama serão diagnosticadas com um segundo primário não mama durante a vida.

Já está bem estabelecido que pacientes com câncer colorretal apresentam uma maior incidência de tumor colônico metacrônico e sincrônico quando comparados com a população em geral, porém, o risco de um câncer colorretal após um câncer extracolônico primário é menos claro (AGARWAL et al. 1986).

Um aumento no risco de câncer colorretal após câncer de mama tem sido relatado na literatura, contudo, a magnitude dessa relação ainda necessita ser melhor investigada.

Alguns estudos têm demonstrado que mulheres com câncer de mama apresentam um risco de desenvolver câncer colorretal 1.2 a 2.5 vezes maior do que a população em geral, sendo que este último poderia manifestar-se vários anos após o diagnóstico do câncer de mama, mas algumas vezes, poderia precedê-lo também (SCHENKER et al. 1984; AGARWAL et al. 1986; ROZEN et al. 1986; NEWSCHAFER et al. 2001; KMET et al. 2003).

RAYMOND e HOGUE (2006), analisaram 335.191 mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário entre 1973 e 2000 e observaram que aproximadamente 40 mil mulheres desenvolveram um segundo câncer mais de cinco anos após o diagnóstico de câncer de mama, com um tempo mediano de diagnóstico de 6.2 anos, com mama e cólon entre os segundos primários mais freqüentes. O risco de uma segunda malignidade foi inversamente proporcional á idade; mulheres com menos de

29 anos de idade apresentaram uma incidência de 17.3, enquanto mulheres com mais de 50 anos apresentaram uma incidência de 2.7.

KHALIL e CECCARELLI (2009) observaram o risco de desenvolvimento de um segundo primário em 21 (18,5%) das 114 mulheres tratadas de câncer de mama. A mama contralateral foi o segundo primário mais frequente seguido de câncer colorretal, que apresentou uma incidência maior do que a reportada na literatura (5% vs 0.66-1%). A mediana de idade do diagnóstico do primeiro primário foi de 61 anos e todas as segundas neoplasias foram diagnosticadas nos primeiros 5 anos após o primeiro diagnóstico.

KMET et al. (2003), observaram que de 14.900 pacientes com câncer de mama, 160 evoluíram com câncer colorretal como segundo primário e a maior incidência deste segundo tumor, foi associada apenas às pacientes com uma história familiar positiva de câncer de mama (apenas parentes de primeiro grau), obesidade e histologia lobular para câncer de mama. O aumento do risco não foi relacionado ao status menopausal e uso prévio de terapia de reposição hormonal. Esses achados corroboram com dados de outros dois estudos que forneceram informações sobre grupos específicos de pacientes com câncer de mama associados com maior risco para câncer colorretal subsequente, que podem diferir das populações mais heterogêneas (TRENTHAM-DIETZ et al. 2006; DENLINGER et al. 2009).

Em um estudo de caso controle de BREMOND et al. (1984), foi demonstrado que pacientes com câncer de mama, apresentaram um risco maior para o desenvolvimento de pólipos adenomatosos (10,3%) em

comparação aos controles (4,1%) ($P = 0,02$); sendo o adenoma polipóide, lesão precursora para muitos casos de câncer colorretal.

Esses resultados foram comparáveis aos de outro estudo caso controle de JOUIN et al. (1989), em que a incidência de adenomas foi maior no grupo das pacientes operadas para câncer de mama (14.2%) em comparação ao grupo controle (4.7%) ($P < 0.01$).

Porém, os resultados apresentados são conflitantes em relação a outros estudos.

SRINIVASAN et al. (2005), analisaram 17.417 pacientes com câncer de mama e não constatou nenhum aumento de risco para câncer colorretal; MURRAY et al. (1992), em um estudo de caso controle com 128 mulheres com câncer de mama e 284 controles, não observou nenhuma associação significativa entre a incidência de pólipos adenomatosos no cólon ou reto e história prévia de câncer de mama.

Foi levantada ainda a hipótese, de que os níveis de estrogênio não só seriam responsáveis pelo aumento do risco de CCR após câncer de mama, mas também seria responsável pelo maior risco de câncer em cólon direito. Em um estudo conduzido por TANG et al. (2009), envolvendo 23.377 mulheres com câncer de mama não foi observado nenhum aumento no risco para CCR ou para câncer de cólon direito especificamente.

Em um estudo de coorte populacional envolvendo 58.068 pacientes com câncer de mama, 2.578 pacientes desenvolveram um segundo primário não mama com uma redução do risco para câncer colorretal no grupo de pacientes que haviam sido diagnosticadas para câncer de mama com menos

de 50 anos de idade e submetidas á quimioterapia prévia, sugerindo um efeito protetor (SCHAAPVELD et al. 2008).

Uma redução do risco para câncer colorretal também foi evidenciada em alguns grupos de pacientes com câncer de mama com as seguintes características: menopausa abaixo dos 45 anos, uso de reposição hormonal, índice de massa corpórea (IMC) normal, baixo consumo de álcool (TRENTAM-DIETZ et al. 2007), idade de diagnóstico para câncer de mama acima de 65 anos, raça branca, estadiamento clínico precoce (NEWSCHAFER et al. 2001), uso de contraceptivo oral e menarca com 14 anos ou mais comparadas áquelas que apresentaram menarca com menos de 12 anos (DENLINGER et al. 2009).

Já a associação de um segundo primário após câncer colorretal também tem sido avaliada em diversos estudos, porém com resultados controversos para aumento no risco de câncer de mama após câncer colorretal.

MCCREDIE et al. (1997) analisaram 31.661 mulheres com história de câncer colorretal com 1287 evoluindo com um segundo primário. Dessas 1287 mulheres, 547 evoluíram com tumor extracolônico, sendo o câncer de mama mais freqüente após câncer de cólon (RR 1.3 e 95% CI, 1.1-1.6), mas não após câncer de reto.

Em outro estudo de KAN et al. (2006), envolvendo 1.031 pacientes (homens e mulheres com CCR), 17 evoluíram com segundo primário extracolônico, sendo 11 mulheres; seis delas (35.2%) evoluíram com câncer de mama, embora sem valor estatístico.

Porém, em dois outros grandes estudos populacionais envolvendo mulheres com diagnóstico prévio de câncer colorretal, não foi evidenciado nenhum aumento no risco de um segundo primário de mama (EVANS et al. 2002; AHMED et al. 2006).

Estudos epidemiológicos mostram uma correlação significativa entre a taxa de incidência para câncer de mama e colorretal em diferentes países, sendo maior na América do Norte, Europa Ocidental e Austrália, e baixa na Europa Oriental, Japão e países em desenvolvimento (MCCREDIE et al. 1997; KAN et al. 1997; PAPAPOLYCHRONIADIS et al. 2004; WINN 2005; PORTER 2008).

Nos Estados Unidos, câncer de mama, ovário, endométrio e cólon são mais prevalentes na mesma região geográfica e com altas taxas de mortalidade em regiões similares e a presença de uma predisposição familiar para carcinoma de mama e cólon, também têm sido analisada (AGARWAL N et al. 1986).

A demonstração de uma possível relação entre carcinomas primários de mama e colorretal, sugere fatores etiológicos comuns para essas neoplasias (NKONDJOCK e GHARDIRIAN 2005).

STOLL (1998) observou que o risco de câncer de mama e colorretal em imigrantes de áreas não industrializadas é acentuadamente maior quando eles adotam o estilo de vida ocidental. Além disso, os estudos epidemiológicos em populações ocidentais mostram uma associação entre os dois tumores, ambos no mesmo paciente e também em familiares com grau de parentesco próximo.

Alguns estudos sugerem que uma dieta com alta ingestão calórica, rica em gordura animal, proteínas, carboidratos refinados e pobre em fibras, associada a pouca atividade física, refletem na ocorrência de uma menarca precoce e obesidade, ambos associados a um aumento do risco para câncer de mama e colorretal (AGARWAL et al. 1986; STOLL 1998; NKONDJOCK e GHADIRIAN 2005; GIOVANNUCCI 2007; XUE e MICHELS 2007).

Como lembra STOLL (1998), os mecanismos biológicos para explicar a associação da dieta com carcinogênese mamária e colônica ainda não estão claramente definidos, e no caso do câncer de mama, os mais importantes são baseados na hipótese do estrogênio. Um aumento no risco de câncer de mama e colorretal estão associados a um aumento no índice de massa corpórea (obesidade) no momento do diagnóstico. Uma alta ingestão de gordura está relacionada com aumento no nível de estrogênio em mulheres pós-menopausadas. Por outro lado, um aumento na ingestão de fibras leva a uma redução no nível de estrogênio em mulheres na pré e pós menopausa, levando a uma redução da absorção do estradiol formado no cólon, além de reduzir o tempo do trânsito colônico.

No caso do câncer colorretal, uma alta ingestão de gordura está relacionada a um aumento na concentração de ácidos biliares no intestino, aumento na produção de substâncias hormonais, inflamatórias e a um aumento no crescimento de bactérias colônicas que convertem ácidos biliares em agentes carcinogênicos aumentando o risco para adenomas colorretais e câncer (STOLL 1998, SEDJO et al. 2007).

Vários mecanismos biológicos poderiam explicar a relação entre adiposidade e desenvolvimento tumoral. Uma consequência frequente da obesidade e sedentarismo seria o desenvolvimento de uma resistência a insulina associada a hiperinsulinemia, hiperglicemia e uma inflamação crônica de baixo grau. Um aumento de esteróides sexuais circulantes resultante do excesso de peso seria também outro mecanismo bem conhecido implicado no desenvolvimento do câncer (BECKER et al. 2009).

Estudos mostram que em mulheres pós menopausadas, o risco de câncer de mama é maior em mulheres obesas, embora nem todas as observações sejam consistentes. Após a menopausa, a obesidade é associada a um aumento no nível de estrogênio circulante; já em mulheres na pré menopausa, o excesso de peso poderia reduzir o risco de câncer de mama, possivelmente decorrente do aumento de ciclos anovulatórios ou devido a uma redução no nível de progesterona. A obesidade neste caso ainda, poderia reduzir o risco como consequência de um aumento na paridade, ou por que é acompanhada de uma redução na densidade mamográfica (SONNENSCHNAIN et al. 1999; XUE e MICHELS, 2007; MAHONEY et al. 2008).

TERRY et al. (2002) em um estudo de coorte envolvendo 89.835 mulheres de 40 a 59 anos de idade com 10.6 anos de seguimento, observou que a obesidade esteve associada com um risco 2 vezes maior para câncer colorretal em mulheres pré menopausadas. Nessas mulheres, o estrogênio derivado do tecido adiposo é uma fonte hormonal relativamente menos importante quando comparada com o hormônio derivado dos ovários, e não

conseguiria compensar os efeitos deletérios da obesidade no risco de câncer colorretal.

Além disso, uma ligação entre diabetes tipo 2 e o aumento no risco desses dois tipos de câncer, tem sido observada (GIOVANNUCCI 2007).

A diabetes tipo 2 é caracterizada pela presença de hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência á insulina e essa condição clínica induz alterações em vários sistemas hormonais, incluindo não só a insulina mas também fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1), estrogênio e outras citocinas que afetam o risco de câncer (XUE e MICHELS 2007).

Tem sido sugerido que a insulina e IGF-1 regulam a biodisponibilidade dos hormônios sexuais que afetam o desenvolvimento de tumores dependentes de estrogênio e androgênio. Normalmente as globulinas produzidas pelo fígado que se ligam ao estrogênio e androgênio, inibem a interação desses hormônios com seus receptores, inibindo assim o efeito de proliferação celular. Sabe-se ainda que a hiperinsulinemia e IGF-1 inibem a síntese de glubulinas, aumentando a biodisponibilidade de hormônios sexuais. Esses dois mecanismos tanto de promoção de crescimento celular devido a resistência a insulina/hiperinsulinemia como a inibição de globulinas são considerados fortes na carcinogênese mamária e colônica (COWEY e HARDY 2006).

Ainda segundo COWEY e HARDY (2006), o receptor de IGF-1 está superexpresso tanto no câncer de mama como colorretal e sua ativação estimula a via das MAP Kinases para proliferação celular e a via PI3K/AKT para a sobrevivência da célula. Assim, IGF-1 exerce tanto um efeito

proliferativo e antiapoptótico na tumorigênese. A angiogênese também é estimulada pelo IGF-1 em função do aumento da disponibilidade de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) produzido no cólon, endométrio, próstata e mama.

XUE e MICHELS (2007) e GIOVANNUCCI (2007) observaram que a diabetes tipo 2 aumentaria os níveis circulantes de fator de crescimento de insulina 1 (IGF1), que age sinergicamente com o estrogênio promovendo a carcinogênese mamária, além de estimular a atividade proliferativa das células colônicas através da ligação com seu receptor, promovendo a carcinogênese colônica.

Já, a relação entre o tabagismo e câncer de mama e colorretal é controversa.

Existem três hipóteses da associação do cigarro com câncer de mama: 1- os carcinógenos presentes no tabaco podem aumentar o risco de câncer de mama; 2- o tabagismo teria uma ação anti-estrogênica podendo ter um efeito protetor em relação à doença e 3- o tabagismo está associado a uma tendência de maior consumo de bebida alcoólica, o que poderia elevar o risco para câncer de mama. Não há estudos suficientes até o momento que possam elucidar essa questão (SCARLES e NIGHTINGALE 2008).

Em relação ao câncer de cólon, não há relato consistente de uma associação com tabagismo. Embora muitos dos fatores de risco conhecidos para câncer colorretal estejam também associados com a ocorrência de adenomas colorretais, o tabagismo tem sido relacionado de forma

consistente com adenoma hiperplásico com um risco relativo de 1.5-3.0, mas não associado com câncer colorretal como seria esperado. A explicação para este paradoxo é ainda desconhecida. Foi considerada a hipótese de que a associação entre tabagismo e câncer colorretal só poderia ser considerada após um período de latência de aproximadamente 30 anos, sugerindo que os estudos de coorte com um tempo de seguimento muito curto não permitiriam descobrir o efeito do tabagismo no risco para câncer colorretal (TERRY e NEUGUT 1998; SCARLES e NIGHTINGALE 2008).

Nos EUA, as mulheres começaram a consumir cigarro substancialmente somente no fim de 1940 e 1950, e um aumento na incidência de CCR não era esperado até a década de 80, supondo um período de indução de 35 a 40 anos. Assim, nenhum estudo positivo de associação entre tabagismo e CCR em mulheres norte americanas foi encontrado na literatura até 1990 (GIOVANNUCCI 2001).

Em um estudo de caso controle conduzido por NEWCOMB et al. (1995), foi observado um aumento no risco de CCR entre mulheres tabagistas, sendo que o risco crescia significativamente com aumento no número de cigarros consumidos/dia e maior tempo de tabagismo levando à iniciação de CCR em idade mais precoce.

Esse achado foi corroborado por outro estudo envolvendo mais de 14 mil mulheres, em que o CCR foi diagnosticado em 1248 mulheres, sendo o tabagismo fator causal para aumento de risco somente para câncer retal e não para câncer de cólon (PASKETT et al. 2007).

No entanto, apesar dos resultados, não há um consenso até o momento que o hábito de fumar seja um forte fator de risco para câncer colorretal em mulheres, mesmo após um longo período de indução (GIOVANNUCCI 2007).

Desde 1980, tem-se levantado a hipótese de que os hormônios femininos poderiam reduzir o risco de câncer colorretal pela mudança que causaria na síntese e excreção da bile, reduzindo a concentração de ácidos biliares no cólon (CALLE 1997; SCARLES e NIGHTINGALE 2008).

Dessa forma, o uso de contraceptivo oral e terapia de reposição hormonal na menopausa, têm sido considerados na etiologia do câncer de mama e colorretal (CALLE 1997, KABAT et al. 2008).

A literatura mostra que a relação do uso de anticoncepcional oral e risco de câncer de mama é bastante controversa e mais pesquisas são necessárias para clarificar essa questão (LIN et al. 2007; KAHLENBORN et al. 2008; KABAT et al. 2008). Já a combinação de estrogênio e progesterona na terapia de reposição hormonal em mulheres pós menopausadas aumenta o risco para câncer de mama, mesmo nos 5 primeiros anos de uso (MAHONEY et al. 2008).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a exposição á hormônios esteroidais endógenos e / ou exógenos, bem como fatores reprodutivos, poderiam ter um efeito protetor contra o câncer de cólon (LIN et al. 2006; NEWCOMB et al. 2007; CORRAO et al. 2008; KABAT et al. 2008).

Atualmente, estudos experimentais indicam que o estrogênio teria um papel protetor na carcinogênese colorretal não só pela redução dos ácidos biliares, mas também pela diminuição de disponibilidade IGF-1, ou diretamente pelo controle do crescimento celular do epitélio colônico e pela inibição da proliferação celular nos tumores colorretais, através da ligação ao receptor de estrogênio (SINGH et al. 1993; LIN et al. 2006; KABAT et al. 2008).

SCARLES e NIGHTINGALE (2006), LIN et al. (2007) e KABAT et al. (2008), observaram que o uso de contraceptivos orais reduziria o risco de câncer colorretal e fatores reprodutivos como idade da menarca e da menopausa, idade da primeira gestação e paridade não estavam associados com uma redução do risco. Porém, os resultados são controversos.

Em relação á terapia de reposição hormonal com estrogênio e progesterona, existe a hipótese de que a mesma poderia reduzir o risco de câncer colorretal (CALLE 1997).

Uma meta análise de 18 estudos observacionais indicou uma redução de 20% de câncer colorretal entre mulheres que haviam recebido reposição hormonal comparado com mulheres que nunca haviam recebido, e uma redução de 34% entre as que mantinham hormonioterapia (Grodstein et al. 1999, citado por CORRAO et al. 2008, p.153).

O efeito protetor hormonal foi mostrado por MURFF et al. (2007) na redução do risco de adenoma colorretal em mulheres com mais de 56 anos, que iniciaram terapia de reposição hormonal um ano após a menopausa comparada áquelas que iniciaram hormonioterapia antes da menopausa.

Porém, em dois outros estudos (TROISI et al. 1997; KABAT et al. 2008), nenhuma relação inversa entre reposição hormonal e câncer colorretal foi evidenciada.

Sobre o tamoxifeno, sabe-se que ele exerce um efeito antiestrogênico na mama, porém ainda se desconhece em que momento seu efeito estrogênico agonista ou antagonista pode predominar no cólon, aumentando ou não o risco para câncer colorretal.

Em um estudo de caso controle conduzido por COOK et al. (2001), não foi observado aumento no risco de câncer colorretal nas usuárias de tamoxifeno.

Já NEWCOMB et al. (1999) em um estudo de coorte envolvendo 85,411 mulheres, sendo 14.984 usuárias de tamoxifeno, observou um aumento discreto no risco de câncer colorretal somente no grupo de mulheres que fizeram uso do tamoxifeno por mais de 5 anos.

Em relação aos fatores genéticos associados ao câncer de mama e colorretal, a perspectiva de um modelo poligênico tem permitido compreender melhor os fatores genéticos de risco e suas interações com o ambiente (PHAROAH et al. 2002).

Em um estudo de WOOD et al. (2007), foi evidenciado que os modelos de carcinogênese de mama e colorretal são muito semelhantes, em que ambos os tumores são muito mais decorrentes de pequenas mutações variáveis em genes de baixa penetrância do que mutações específicas em genes de alta penetrância, sendo que a maioria dos genes implicados na carcinogênese dos dois tumores está envolvida no reparo do DNA.

No entanto, até agora nenhuma ligação genética direta entre câncer de mama e colorretal esporádicos tem sido mostrada.

Pelo exposto, fica claro que a literatura médica oferece dois tipos de estudo para o tema em questão: estudos epidemiológicos e estudos de avaliações moleculares. Os primeiros, com casuísticas expressivas, não contemplam de maneira clara os aspectos clínicos e anatomopatológicos e estão voltados para análise de fatores de risco comuns para ambas as neoplasias; os outros, geralmente apresentam casuísticas muito pequenas com informações moleculares dissociadas de correlação clínica.

Por essa razão, foi proposta a análise das características clínicas, demográficas e anatomopatológicas de pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Analisar variáveis clínicas, demográficas e anátomopatológicas selecionadas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos;
- Avaliar a ordem de ocorrência dos tumores primários e sua correlação com o prognóstico.

MATERIAS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo de coorte baseado em uma análise retrospectiva de 99 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos, atendidas no Departamento da Cirurgia Pélvica e / ou Mastologia do Hospital do Câncer A.C. Camargo no período de janeiro de 1970 a janeiro de 2009.

Os dados foram coletados no Serviço de Arquivo Médico do Hospital do Câncer A.C. Camargo por meio de formulários padronizados.

Ao fim do levantamento, foram obtidas 105 pacientes, sendo 01 caso de FAP, 03 casos de HNPCC, 01 caso de Li-Fraumeni e 01 caso de câncer colorretal do tipo GIST. Esses 06 casos foram excluídos e, desta forma, a população do estudo selecionada foi composta por 99 casos de câncer de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos em acompanhamento no Hospital do Câncer A.C. Camargo.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Sexo feminino;
- Idade acima de 18 anos;
- Diagnóstico de câncer de mama (ductal, lobular, invasivo, in situ) ou relato no prontuário pelo médico, quando diagnosticado e tratado em outra instituição;

- Diagnóstico de câncer colorretal ou adenoma com displasia de alto grau, ou relato no prontuário pelo médico, quando diagnosticado e tratado em outra instituição.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente diagnosticada com alguma síndrome hereditária para um dos dois tumores.
- Diante da disponibilidade do anátomo-patológico para os dois tumores, outra histologia que não adenocarcinoma, seria excluída.

3.3 COLETA DE DADOS

As variáveis clínicas (localização do tumor, estadiamento clínico, tipo de tratamento, dados antropométricos, idade da menarca e menopausa, gestações, amamentação, uso de anticoncepcional oral e terapia de reposição hormonal, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, álcool e obesidade), demográfica (idade) e anátomo-patológica (histologia), foram extraídas dos prontuários e transcritas para ficha padronizada (Anexo 2).

3.3.1 Variáveis do Estudo

→ Idade ao Diagnóstico

A idade ao diagnóstico para cada um dos tumores foi determinada como aquela correspondente á idade em que foi realizada biópsia confirmando a malignidade ou, quando o paciente foi tratada em outro instituição sem a disponibilidade do AP, foi considerada a idade que o paciente relatou durante a anamnese conduzida pelo médico.

→ Localização do Tumor

Para o câncer de mama foi considerada a localização em mama direita, esquerda, bilateral sincrônico (quando o diagnóstico do tumor em uma das mamas era realizado com um intervalo < 6 meses em relação a outra) e bilateral metacrônico (quando o diagnóstico do tumor em uma das mamas era realizado com um intervalo > 6 meses em relação a outra) e ignorado quando se desconhecia a localização.

Para o CCR, foi considerada a localização em cólon proximal (cólon ascendente e cólon transverso), cólon distal (cólon esquerdo e sigmóide), reto e ignorado quando se desconhecia a localização.

→ Estadiamento Clínico

Para o estadiamento do câncer de mama e CCR foram empregados os sistemas TNM propostos pela AJCC (2002). (Anexo 3 e 4).

➔ **Histologia**

A histologia considerada para o câncer de mama foi carcinoma ductal in situ, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e para CCR foi considerado adenocarcinoma tubular e adenoma com displasia de alto grau.

➔ **Dados Antropométricos**

Para a avaliação antropométrica foram utilizados os seguintes dados:

- Peso ao diagnóstico da paciente, descrito no prontuário;
- Altura atual da paciente, descrita no prontuário.

A partir da altura (metros) e peso descritos (Kg) foi possível calcular o índice de massa corpórea das pacientes, a fim de caracterizar ou não obesidade.

➔ **Índice de massa corpórea (IMC)**

O IMC é o indicador simples de estado nutricional calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso atual (kg)}}{\text{altura (m}^2\text{)}}$$

Os critérios de diagnóstico nutricional recomendados para a população adulta foram descritos na (Anexo 5).

Para este estudo, obesidade foi considerada independente de sua graduação, assim, as pacientes com um IMC > 30, foram consideradas obesas de uma forma geral.

➔ **Situação Clínica ao Final do Estudo**

Situação clínica da paciente verificada na data do último seguimento. Os pacientes foram classificados quanto à situação clínica como:

- **Vivos sem evidência de doença:** pacientes tratados do câncer de mama e câncer colorretal sem evidência clínica, laboratorial e radiológica de atividade para os dois tumores;
- **Vivos com evidência de doença:** pacientes que após tratamento para câncer de mama e colorretal mantiveram evidência clínica, laboratorial ou radiológica para um dos tumores ou que apresentaram recidiva para qualquer um dos durante o seguimento;
- **Mortos por câncer:** pacientes que morreram decorrente do câncer de mama ou CCR ou de causa diretamente relacionada ao seu tratamento;
- **Mortos por doença não relacionada ao câncer:** pacientes que morreram por causa não relacionada ao câncer de mama ou CCR ou a seu tratamento;
- **Perdidos de vista:** pacientes que não retornaram à consulta num período de tempo igual ou maior ao dobro do estipulado para o seu retorno e com os quais não foi possível estabelecer contato para informações no decorrer do estudo.

3.3.2 Sobrevida Global

A sobrevida global (SG) foi definida pelo período de tempo, em meses, decorrido entre a data do diagnóstico do primeiro câncer e a data do óbito ou do último seguimento.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas nos prontuários foram transcritas para ficha padronizada e digitadas em computador para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. A confecção do banco de dados foi feita em programa "DBASE for Windows" e as análises estatísticas no programa estatístico "SPSS 15.0 for Windows".

Inicialmente foram calculadas as frequências simples de todas as variáveis estudadas. Para as variáveis categóricas foram utilizados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. Para as variáveis numéricas foram utilizados o teste t (para duas categorias) ou *ANOVA* (para três categorias).

Os cálculos dos estimadores atuariais de sobrevida foram feitos pela técnica de KAPLAN-MEIER (1958) e para as curvas de sobrevida comparadas foram utilizados os testes de Log Rank. Foram considerados resultados significativos quando pelo menos um dos valores de p atingisse o nível de significância estipulado. As taxas de sobrevida global (SG) foram calculadas de acordo com a data da última informação obtida na atualização dos dados.

A significância estatística foi definida para os valores de $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

5 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de estudo retrospectivo, não houve necessidade de elaboração de termo de consentimento pós-informado. Esse projeto foi submetido à Comissão de ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital A.C. Camargo e aprovado por ela (parecer nº 1050 /08, de 22/04/2008). O pesquisador comprometeu-se em manter sigilo sobre a identificação dos pacientes. (Anexo 1)

RESULTADOS

6 RESULTADOS

Das 99 pacientes analisadas, 42,4% apresentaram hipertensão arterial sistêmica, 14% eram obesas, tabagistas e possuíam histórico de uso de anticoncepcional e terapia de reposição hormonal, 12% eram diabéticas, 48% apresentavam histórico de amamentação e a idade mediana da menarca disponível para 63 pacientes foi de 13 anos de idade.

Tabela 1 - Frequência de variáveis clínicas selecionadas em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.

Variáveis clínicas	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	42 (42,4)
Obesidade (IMC $\geq$ 30) (informação disponível para 76 pacientes)	14 (14,1)
Diabetes Mellitus	12 (12,1)
Histórico de uso de anticoncepcional	14 (14,1)
Histórico de terapia de reposição hormonal	14 (14,1)
Histórico de amamentação	48 (48,5)
Histórico de tabagismo	14 (14,1)
Idade da menarca (anos) (informação disponível para 63 pacientes)	13 (9–18)

Fonte: Hospital AC Camargo, 1970 a 2009

Em relação à localização do tumor de mama, 45,5% das pacientes apresentaram tumor em mama esquerda, 38,4% em mama direita e 10% dos casos foram bilaterais. Quanto à localização do câncer colorretal, 20% dos tumores localizavam-se no cólon proximal, 39% no cólon distal e 39% no reto.

Nos 99 casos analisados, 8 pacientes evoluíram com um terceiro tumor primário sendo 2 casos de câncer de pulmão e 01 caso distribuído para os seguintes tumores: colo uterino, endométrio, ovário, tireóide, rinofaringe e melanoma.

Tabela 2 - Localização dos tumores em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos, e ocorrência de 3º tumor primário.

Variável	Categoria	n (%)
CMA	Mama Direita	38 (38,4)
	Mama Esquerda	45 (45,5)
	Bilateral	10 (10,1)
	Ignorado	6 (6,0)
CCR	Cólon proximal (Ascendente + Transverso)	20 (20,2)
	Cólon distal (Descendente + Sigmóide)	39 (39,4)
	Reto	39 (39,4)
	Ignorado	1 (1,0)
3º primário	Pulmão (2)	8 (8,1)
	Colo uterino (1)	
	Endométrio (1)	
	Ovário (1)	
	Tireóide (1)	
	Rinofaringe (1)	
	Melanoma (1)	

Foi analisada a história familiar para câncer das 99 pacientes do estudo, sendo encontradas 13 pacientes com parentes de primeiro grau com história familiar para câncer colorretal e 7 pacientes com diagnóstico de câncer de mama em parentes de primeiro grau. Foram encontrados relatos de história familiar positiva para câncer de estômago e pulmão (7 casos respectivamente), SNC (4 casos), dentre outros como: câncer de cabeça e pescoço (3 casos), próstata e fígado (02 casos respectivamente), colo uterino, endométrio, esôfago, leucemia e rim (01 caso para cada tumor citado).

Para as pacientes com história familiar para câncer de mama em parentes de primeiro grau, a fim de se afastar a possibilidade de síndrome hereditária, foi utilizado um modelo estatístico desenvolvido com base no estudo *International Breast Cancer Intervention Study (IBIS)* com o intuito de estimar a probabilidade de mutação em gene *BRCA* (*BRCA 1* e *BRCA 2*) e o risco de câncer de mama através da análise da história familiar, assim como fatores de risco hormonais e reprodutivos, utilizando as variáveis: idade, índice de massa corporal, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho, idade da 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 (Tyrer J et al. 2004).

O risco de mutação para *BRCA 1* e *BRCA 2* para seis das sete pacientes analisadas foi < 1,0% (variação para *BRCA 1* 0,048 - 0.109 % e para *BRCA 2* 0.036 - 0.129 %); e o risco superior a 1,0% foi observado em apenas uma paciente (1.876 e 1.929 % respectivamente para mutação em *BRCA 1* e *BRCA 2*).

Tabela 3 - Diagnóstico de câncer em parentes de 1º grau de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.

Variável	Órgão sede de tumor	n
Diagnóstico de câncer em parente de 1º grau	Cólon ou reto	13
	Mama	7
	Estômago	7
	Pulmão	7
	SNC	4
	Outros *	12

* Outros: Cabeça e pescoço (3), próstata (2), fígado (2), colo uterino (1), endométrio (1), esôfago (1), leucemia (1) e rim (1).

Em relação á idade de diagnóstico dos tumores, a idade mediana do diagnóstico de câncer independente da ordem (mama ou colorretal primeiro) foi de 58 anos.

A idade mediana ao diagnóstico de câncer de mama (CMA) foi de 58 anos independente da ordem; para o subgrupo em que o câncer de mama foi o primeiro a ser diagnosticado, a idade mediana de diagnóstico de CMA foi de 54 anos e para o subgrupo em que o câncer colorretal foi o primeiro tumor diagnosticado, a idade mediana de diagnóstico de CMA foi de 65 anos, e para os tumores sincrônicos a idade mediana foi de 64 anos.

Já em relação ao câncer colorretal (CCR), a idade mediana para seu diagnóstico, independente da ordem, foi de 62 anos. Para o subgrupo em que o primeiro tumor a ser diagnosticado foi colorretal, a idade mediana de diagnóstico para CCR foi de 61 anos. Para o subgrupo em que o câncer de mama foi o primeiro a ser diagnosticado, a idade mediana de diagnóstico de CCR foi de 65 anos. A idade mediana dos tumores sincrônicos foi de 64 anos.

Tabela 4 - Aspectos relacionados à idade em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico de câncer.

	n (%)	Idade (anos) Média	Idade (anos) Mediana
1º diagnóstico (qualquer ordem)	99 (100,0)	58,17	58 (31 – 94)
Diagnóstico de CMA (qualquer ordem)	99 (100,0)	59,13	58 (31 – 94)
Diagnóstico de CMA subgrupo 1º CMA	62 (62,6)	55,65	54 (31 – 81)
Diagnóstico de CMA subgrupo 1º CCR	24 (24,2)	64,17	65 (40 – 88)
Diagnóstico de CCR (qualquer ordem)	99 (100,0)	62,87	62 (33 – 94)
Diagnóstico de CCR subgrupo 1º CCR	24 (24,2)	60,21	61 (33 – 83)
Diagnóstico de CCR subgrupo 1º CMA	62 (62,6)	63,15	62 (35 – 92)
Sincrônico	13 (13,1)	66,46	64 (39 – 94)

Sobre a ordem de diagnóstico dos tumores, 62,6% dos casos apresentaram como primeiro tumor primário o câncer de mama; 24,2% apresentaram como primeiro primário câncer colorretal, e 13,1% dos casos foram tumores sincrônicos.

Quando se comparou a idade mediana de diagnóstico de câncer de mama de acordo com a ordem de diagnóstico observou-se que a diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$), não sendo observado a mesma significância para a análise da idade mediana de câncer colorretal segundo a ordem de diagnóstico.

Tabela 5 - Análise das medianas de idade de diagnóstico de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico de câncer.

	Ordem de diagnóstico	n (%)	Idade (anos) Mediana	p*
CMA	1º CMA	62 (62,6)	54 (31 – 81)	0,004
	1º CCR	24 (24,2)	65 (40 – 88)	
	Sincrônico	13 (13,1)	64 (39 – 94)	
CCR	1º CMA	62 (62,6)	62 (35 – 92)	0,38
	1º CCR	24 (24,2)	61 (33 – 83)	
	Sincrônico	13 (13,1)	64 (39 – 94)	

* Valor de p pelo teste de ANOVA

O intervalo mediano de tempo entre o diagnóstico dos dois tumores independente da ordem foi de 4 anos.

Quando o câncer de mama foi o primeiro tumor diagnosticado, o intervalo mediano para o diagnóstico do câncer colorretal foi de 6 anos e quando o primeiro tumor diagnosticado foi câncer colorretal, o intervalo de tempo até o diagnóstico do câncer de mama foi de 3,5 anos sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,018$).

Tabela 6 - Análise do intervalo de tempo entre os diagnósticos de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem de diagnóstico.

Ordem de diagnóstico*	n (%)	Intervalo (anos)	p**
Qualquer ordem	86 (86,9)	4,0 (1 – 33)	-
1º CMA ou 1º CCR			
1º CMA	62 (62,6)	6,0 (1 – 33)	0,018
1º CCR	24 (24,2)	3,5 (1 – 11)	

* Excluídos 13 casos de diagnóstico sincrônico

** Valor de p pelo teste T de Student

Ao estadiamento clínico do câncer de mama, 7% das pacientes apresentaram EC 0 e 52,6% dos casos foram diagnosticados em EC I e II, 19,2% para EC III e 2% para EC IV.

Para o estadiamento clínico do câncer colorretal, 45,5% dos casos foram diagnosticados em EC I e II; 31,3% para EC III e 10% para EC IV.

A principal histologia do câncer de mama metacrônico ou sincrônico do estudo foi ductal (88,9%) e para o câncer colorretal, 97% dos casos foram adenocarcinoma.

Tabela 7 - Estadiamento clínico (cTNM) e histologia da neoplasia em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR).

Variável	Origem	Categoria	n (%)
cTNM	CMA	EC 0	7 (7,1)
		EC I	18 (18,2)
		EC II	34 (34,3)
		EC III	19 (19,2)
		EC IV	2 (2,0)
		Ignorado	19 (19,2)
	CCR	EC 0	11 (11,1)
		EC I	16 (16,2)
		EC II	18 (18,2)
		EC III	31 (31,3)
		EC IV	10 (10,1)
		Ignorado	13 (13,1)
Histologia	CMA	Carcinoma ductal in situ	4 (4,0)
		Carcinoma ductal invasivo	84 (84,9)
		Carcinoma lobular invasivo	1 (1,0)
	CCR	Ignorado	10 (10,0)
		Displasia de alto grau	3 (3,0)
		Adenocarcinoma	96 (97,0)

Quando se comparou o estadiamento clínico de câncer de mama segundo a ordem de diagnóstico (subgrupo em que mama foi o primeiro tumor diagnosticado e subgrupo em que CCR foi o primeiro tumor diagnosticado) não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos analisados ($p= 0,44$) e o mesmo resultado foi obtido quando se avaliou o estadiamento clínico do CCR segundo os subgrupos citados ($p= 0,28$).

Tabela 8 - Análise da distribuição de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) por estadiamento clínico (cTNM) segundo a ordem de diagnóstico dos tumores.

Variável	Categoria	Subgrupo			p
		1º CMA	1º CCR	Sincrônico	
CMA cTNM*	EC 0	5 (10,6)	2 (9,5)	0 (0,0)	0,44
	EC I	10 (21,3)	5 (23,8)	3 (25,0)	
	EC II	23 (48,9)	8 (38,1)	3 (25,9)	
	EC III	8 (17,0)	5 (23,8)	6 (50,0)	
	EC IV	1 (2,1)	1 (4,8)	0 (0,0)	
CCR cTNM**	EC 0	6 (11,3)	3 (14,3)	2 (16,7)	0,28
	EC I	6 (11,3)	7 (33,3)	3 (25,0)	
	EC II	12 (22,6)	2 (9,5)	4 (33,3)	
	EC III	21 (39,6)	8 (38,1)	2 (16,7)	
	EC IV	8 (15,1)	1 (4,8)	1 (8,3)	

* Câncer de mama - número de casos com cTNM ignorado: 1º CMA (15), 1º CCR (3), Sincrônico (1)

** Câncer colorretal - número de casos com cTNM ignorado: 1º CMA (9), 1º CCR (3), Sincrônico (1)

Comparando-se o estadiamento clínico do câncer de mama com categoria *ca in situ*, EC I e EC II agrupados, EC III e EC IV entre os subgrupos de tumores metacrônicos e sincrônicos, não foi obtido resultado estatisticamente significativo ($p=0,063$).

O mesmo ocorreu quando foi realizada a análise do estadiamento clínico de CCR com categoria agrupada (conforme citado para mama), não sendo observada diferença estatística significativa na comparação entre os subgrupos sincrônicos e metacrônicos ($p=0,22$).

Tabela 9 - Análise de distribuição de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) por agrupamento de estádios clínicos segundo o momento de diagnóstico dos tumores.

Variável	Categoria	Subgrupo		p
		Metacrônico	Sincrônico	
CMA cTNM*	EC 0 + EC I + EC II	53 (77,9)	1 (50,0)	0,063
	EC III	13 (19,1)	0	
	EC IV	2 (2,9)	1 (50,0)	
CCR cTNM**	EC 0 + EC I + EC II	36 (48,6)	0 (0,0)	0,22
	EC III	29 (39,2)	9 (75,0)	
	EC IV	9 (12,2)	2 (16,7)	

* Câncer de mama - número de casos com cTNM ignorado: Metacrônico (18), Sincrônico (1)

** Câncer colorretal - número de casos com cTNM ignorado: Metacrônico (13), Sincrônico (1)

Na análise da situação clínica das 99 pacientes do estudo, 39,4% se encontravam vivas sem doença, 34,3% faleceram por câncer, 6,1% se encontravam vivas com doença e 4% dos óbitos ocorreram por outras causas.

Tabela 10 - Situação clínica de 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.

Situação clínica	n (%)
Viva sem doença	39 (39,4)
Viva com doença	6 (6,1)
Óbito por câncer	34 (34,3)
Óbito por outra causa	4 (4,0)
Sem informação disponível	16 (16,2)
Total	99 (100,0)

OBS: Seguimento mediano: 93,7 meses

O padrão de recidiva para os dois tumores com um seguimento mediano de 93,7%, foi diversificado, sendo distribuídos sobretudo para

pulmão, fígado e peritônio (10, 9 e 7% respectivamente) conforme tabela abaixo.

Tabela 11 - Padrão de recidiva em 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR), sincrônicos ou metacrônicos.

Local de recidiva	n (%)
Pulmão	10 (10,1)
Fígado	9 (9,0)
Peritônio	7 (7,0)
Outros (miscelânea)	19 (19,2)

OBS: Seguimento mediano: 93,7 meses; Sem informação de seguimento: 16 (16,2%).

A taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos para as 99 pacientes do estudo independente da ordem de diagnóstico foi de 81,4% e para 10 anos, de 64%.

Quando o primeiro câncer diagnosticado foi mama, a SG em 5 anos foi de 86,2% e em 10 anos foi de 68,1%.

Quando o primeiro câncer diagnosticado foi colorretal, a SG em 5 anos foi de 91,3% e em 10 anos foi de 75,8%.

Quando os tumores eram sincrônicos, a SG em 5 anos foi de 42,2% e em 10 anos foi de 21,1%, sendo que as diferenças na sobrevida global entre os grupos citados foram estatisticamente significativas ($p = 0,004$) com uma importante evidência de menor sobrevida global para o grupo dos tumores sincrônicos, como pode ser observado nas figuras abaixo (1 e 2).

Tabela 12 - Taxas de sobrevida global (SG) em 5 e 10 anos para 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem e o momento de diagnóstico de câncer.

Ordem de diagnóstico	n (%)	SG 5 anos (%)	SG 10 anos (%)	p Log Rank
Qualquer ordem (Global)	99 (100,0)	81,4	64,0	—
1º CMA	62 (62,6)	86,2	68,1	0,004
1º CCR	24 (24,2)	91,3	75,8	
Sincrônico	13 (13,1)	42,2	21,1	0,001
Metacrônico	86 (86,9)	87,1	69,6	
Sincrônico	13 (13,1)	42,2	21,1	

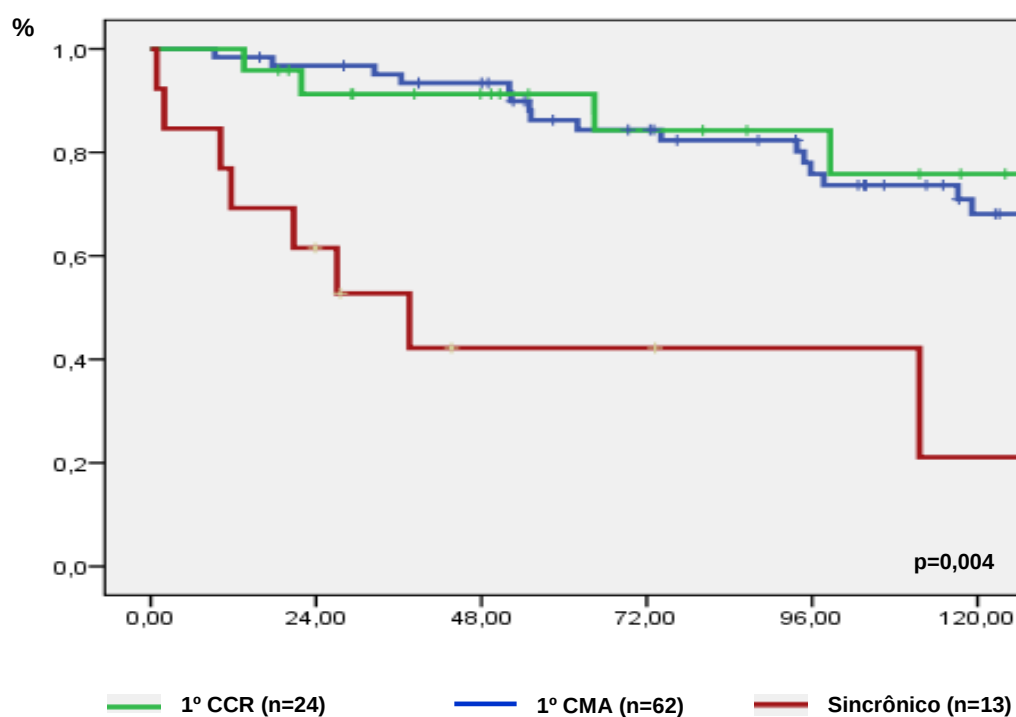


Figura 1 - Curvas de sobrevida global (SG) segundo a ordem de diagnóstico de câncer.

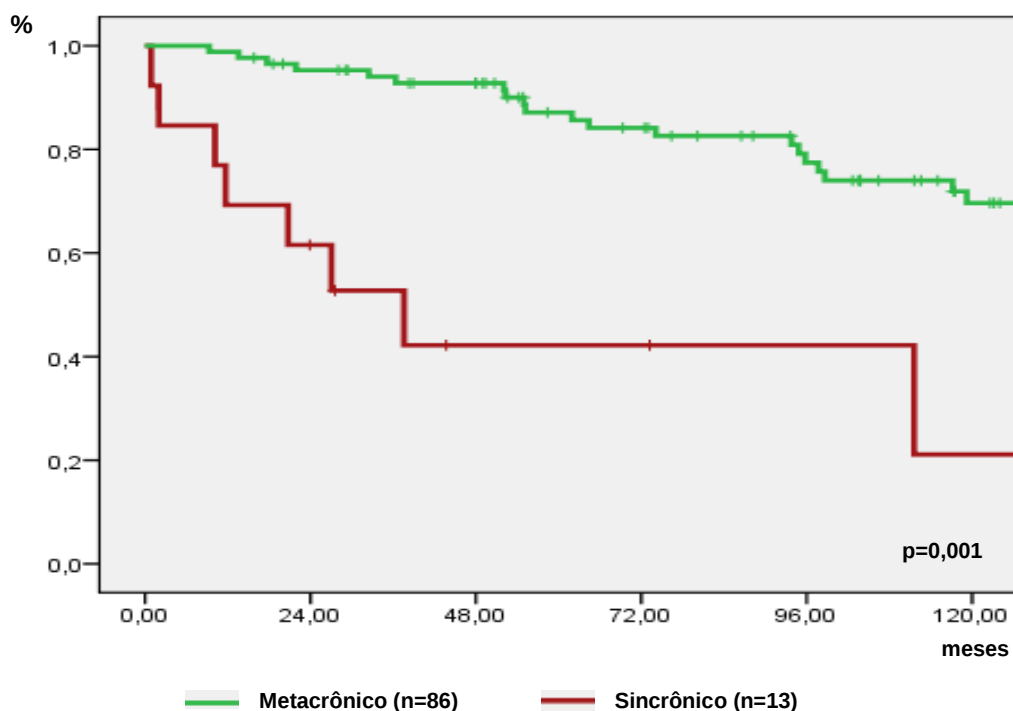


Figura 2 - Curvas de sobrevida global (SG) segundo o momento de diagnóstico de câncer: metacrônico e sincrônico.

A idade mediana de óbito independente da ordem de ocorrência (primeiro mama ou CCR) foi de 69,6 anos.

Quando o óbito ocorria nas pacientes em que o primeiro tumor diagnosticado foi mama, a idade mediana de óbito neste grupo foi de 65,9 anos e quando o primeiro tumor diagnosticado foi CCR, a idade mediana de óbito foi de 78,9 anos; para o grupo dos tumores sincrônicos, a idade mediana de ocorrência do óbito foi de 65,8 anos.

Não houve diferença estatística significativa entre as idades medianas de óbito, quando os grupos foram comparados.

Tabela 13 - Análise da idade de óbito nas 99 pacientes portadoras de câncer de mama (CMA) e câncer colorretal (CCR) segundo a ordem e o momento de diagnóstico do câncer.

Ordem de diagnóstico	N óbitos (%)	Idade de óbito (anos) Mediana*	p**
Qualquer ordem (Global)	38/99 (35,4)	69,6 (35,8 – 96,5)	-
1º CMA	22/62 (35,5)	65,9 (35,8 – 96,5)	0,28
1º CCR	7/24 (29,2)	78,9 (39,6 – 95,2)	
Sincrônico	9/13 (69,2)	65,8 (49,8 – 85,3)	

* Dado disponível para 35 pacientes entre 38 óbitos.

** Valor de p pelo teste de ANOVA

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O câncer de mama e o câncer colorretal estão entre as neoplasias com maior incidência mundial e uma pergunta ainda sem resposta é se pacientes com câncer de mama apresentam um maior risco para desenvolvimento de câncer colorretal e vice-versa.

O desenvolvimento dos dois tumores na mesma pacientes pode ser interpretado como consequência de uma complexa interação de fatores de riscos endógenos e exógenos, presente antes e depois do diagnóstico do primeiro tumor ou um artefato resultado do aumento na sobrevida e um seguimento mais longo.

Grandes estudos de coorte com mulheres diagnosticadas com câncer de mama têm mostrado resultados variáveis relacionados ao risco relativo para o desenvolvimento de câncer colorretal e o mesmo têm sido visto para mulheres com CCR em relação ao risco relativo para câncer de mama MCCREDIE et al. 1997; AHMED et al. 2006; KAN et al. 2006; KHALIL e CECCARELLI 2009).

Embora uma associação clara entre os dois tumores não ter sido mostrada na literatura, os trabalhos mostram que essa hipótese de associação não deve ser completamente descartada (AGARWAL et al. 1986, MCCREDIE et al. 1997; KMET et al. 2003; DENLINGER et al. 2009).

Os fatores de risco para câncer de mama e colorretal têm sido identificados, e alguns deles como sedentarismo, obesidade, diabetes tipo 2,

uma dieta rica em gordura e consumo de álcool, são compartilhados entre os dois tumores (XUE e MICHELS 2007; GIOVANNUCCI 2007).

A obesidade tem sido relacionada a um aumento no risco de câncer de mama em mulheres pós menopausadas e essa associação pode ser explicada em parte aos altos níveis de estrogênio circulantes em mulheres obesas. Além disso, estudos laboratoriais mostram que nessas mulheres há uma influência direta da insulina na etiologia do câncer de mama através da ligação desse hormônio ao seu receptor, ativando proteínas kinase com efeito mitogênico (MAPK) e cascatas de sinalização (PI3K) que levam a um aumento na proliferação celular. Em mulheres obesas, a insulina estimula uma forte interação entre IGF-1 e estrogênio no tecido mamário, promovendo a progressão do ciclo celular em células do câncer de mama além de ativar a transcrição do receptor de estrogênio mesmo na ausência de estradiol (GUNTER et al. 2009).

Em mulheres pós menopausadas obesas, a hiperinsulinemia, resistência a insulina e IGF-1 livre, frequentemente estão associados a um maior risco para o desenvolvimento de câncer colorretal como evidenciado também no câncer de mama. Modelos laboratoriais mostram que altos níveis de insulina podem promover a formação de criptas aberrantes no cólon, bem como o crescimento de células colônicas cancerosas (GUNTER et al. 2008).

A diabetes mellitus tipo 2, caracterizada por hiperglicemia, hiperinsulinemia e uma inflamação crônica de baixo grau, tem sido relacionada ao desenvolvimento do câncer em alguns estudos epidemiológicos. Pacientes diabéticos apresentam um risco 30% maior para

câncer colorretal comparados aos não diabéticos e similarmente um aumento de 16% no risco para mulheres com câncer de mama, pós menopausadas, tem sido observado entre mulheres diabéticas (BECKER 2009).

A evidência sobre o tabagismo como um fator de risco é controversa, com vários estudos sugerindo que a associação com o consumo de álcool e uma dieta pobre em nutrientes de muitos tabagistas exerce um grande efeito no potencial carcinogênico dos dois tumores (NEWCOMB et al. 1995; SCARLES e NIGHTINGALE 2008).

Uma estatística de 38% dos casos de câncer de mama e 45% dos casos de câncer colorretal nos EUA em 2009 é estimada como sendo passível de prevenção através de modificações nos hábitos de vida. Embora haja um esforço em promover a importância de um estilo de vida mais saudável a fim de reduzir o risco para os dois tumores, ainda não é claro qual é a proporção de mulheres na população em geral que acredita que modificações no comportamento de vida possam prevenir fatores de risco ou causas de câncer de mama e colorretal (WANG et al. 2009).

Muitos cânceres são influenciados em algum grau por hormônios femininos e há muita controversa ao redor do potencial efeito protetor da reposição hormonal e do uso de contraceptivo oral no cólon, bem como do efeito protetor/nocivo do uso do tamoxifeno no cólon, em pacientes com câncer de mama (COOK et al. 2001),

Neste trabalho, informações completas não foram disponíveis para todas as mulheres do estudo.

Para os fatores de risco analisados (obesidade, HAS, DM, tabagismo, uso de TRH e anticoncepcional oral) o percentual de informações perdidas foi muito elevado. Além de reduzir o poder estatístico em detectar uma associação de tais fatores com o risco de câncer de mama e CCR, para alguns fatores de risco (como o uso de TRH e anticoncepcional) detalhes de interesse (como o tempo de uso) não foram avaliados por falta de dados nos prontuários.

Dessa maneira, não foi possível estabelecer através deste estudo, se fatores de risco em comum conhecidos para as duas neoplasias, realmente foram determinantes no desenvolvimento dos dois tumores na mesma paciente, ou se foram apenas variáveis de confusão.

Pelo mesmo motivo, devido ao grande percentual de informações perdidas, não foi possível avaliar a influência dos agentes citotóxicos, dos hormonioterápicos e de tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia associados á fatores individuais como genéticos e hábitos de vida, no risco para segunda neoplasia.

As informações referentes á menopausa não foram consideradas, já que algumas dessas pacientes foram submetidas á histerectomia anterior ao diagnóstico de um dos cânceres.

Analisando a idade mediana ao diagnóstico do câncer de mama nos tumores metacrônicos, para mama como o primeiro primário, foi encontrada uma idade menor (54 anos) e estatisticamente significativa ($p= 0,004$) quando comparada com CCR como primeiro primário nos casos metacrônicos (65 anos) e com os tumores sincrônicos (64 anos).

O intervalo de tempo entre os diagnósticos dos dois tumores metacrônicos, independente da ordem de diagnóstico, foi de 4 anos. Quando o câncer de mama foi o primeiro tumor, o intervalo para diagnóstico do segundo primário CCR foi maior (6 anos) e menor (3.5 anos) quando o primeiro primário foi CCR com uma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,018$).

Esses resultados foram equiparáveis em parte aos encontrados em dois estudos: o primeiro, conduzido por FOWBLE et al. 2001, com 1253 mulheres com câncer de mama, sendo que 167 delas desenvolveram um segundo primário com um intervalo mediano de 6.1 anos; o segundo, conduzido por KHALIL e CECCARELLI (2009), com 114 mulheres portadoras de câncer de mama, desenvolveram um segundo primário após 5 anos do primeiro diagnóstico.

Em relação à histologia mais frequente encontrada para o câncer de mama e CCR foi, respectivamente, carcinoma ductal invasor e adenocarcinoma, também compatíveis aos dados apresentados pela literatura (MCCREDIE et al. 1997; KAN et al. 2006).

Sobre os dados referentes ao estadiamento clínico, 59,6% dos casos de câncer de mama e 45,5% dos casos de câncer colorretal foram diagnosticados em EC localizado compatíveis com os dados da literatura.

Comparando-se os EC por subgrupos (0,I,II,III,IV) dos casos de câncer de mama metacrônicos, segundo ordem de incidência (primeiro mama ou primeiro CCR), com os tumores sincrônicos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ($p = 0,44$). Nenhuma

diferença foi também observada após agrupados os EC 0+ EC I + EC II dos tumores de mama metacrônicos e sincrônicos e comparados com os EC III e EC IV ($p= 0,063$).

Não foi também observada diferença estatística quando se comparou os EC por subgrupos (0,I,II,III,IV) dos casos de CCR metacrônicos, segundo ordem de incidência (primeiro mama ou primeiro CCR), com os tumores sincrônicos ($p= 0,28$). Nenhuma diferença foi também observada após agrupados os EC 0+ EC I + EC II dos casos de CCR metacrônicos e sincrônicos e comparados com os EC III e EC IV ($p= 0,22$).

Portanto, não há diferença entre os EC inicial e avançado dos casos de câncer mama e CCR, segundo os subgrupos metacrônico ou sincrônico.

Quando se comparou o EC inicial agrupado para câncer de mama (EC 0+ EC I + EC II) com EC III e EC IV dos tumores metacrônicos e sincrônicos, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,063$).

Os principais sítios metastáticos para o câncer de mama e CCR das 99 pacientes analisadas foram pulmão, fígado e peritônio, não sendo possível avaliar com precisão qual o sítio primário de cada uma das metástases observadas (câncer de mama ou CCR), já que para a maioria dos casos metastáticos, não foi realizada biópsia seguida ou não de imuno-histoquímica para confirmação histológica.

Das 99 pacientes avaliadas, aproximadamente 8% evoluiu com um terceiro tumor primário em diversos sítios, 13 pacientes apresentaram história familiar para CCR e 07 pacientes para câncer de mama, ambos em

parentes de primeiro grau. Apesar de um grande número de alterações genéticas já conhecidas ocorrerem em grande número nos tumores esporádicos, os dados apresentados pelo trabalho revelam que a influência genética possivelmente possui um papel restrito na carcinogênese de ambos os tumores esporádicos, sendo talvez a influência dos fatores ambientais compartilhados entre os 02 tumores de maior impacto na origem das duas neoplasias em comparação com a interferência genotípica. No entanto, a interação entre gene e ambiente deve ser considerada, sendo necessários mais estudos a fim de elucidar a magnitude dessa relação e seu efeito na carcinogênese mama-cólon.

Alguns genes são comuns para diferentes tipos de câncer e embora alguma ligação hereditária ter sido associada com alguns tipos de câncer de mama e cólon, um modelo poligênico de suscetibilidade, que é conferido por um grande número de loci, cada qual com um pequeno efeito no risco para câncer, foi proposto para as duas neoplasias. Além disso, sabe-se também que maioria dos genes implicados na carcinogênese dos dois tumores está envolvida no reparo do DNA (EASTON et al. 2007).

No câncer de mama esporádico, os mecanismos epigenéticos inativam vários genes de reparo do DNA como BRCA1, ATM, CHECK-2 e p53.

Em 1990, os dois maiores genes de suscetibilidade para câncer de mama, BRCA1 e BRCA2, foram identificados, e mutações herdadas nesses genes levam a um maior risco para esse e outros tipos de câncer entre as mulheres, como câncer de ovário, por exemplo (EASTON et al. 2007), mas

ainda não está claro quando mutações nesses genes aumentam o risco para câncer colorretal.

Em um estudo de caso controle em 1422 pacientes com câncer colorretal de NIELL et al. (2004), não foi observado aumento no risco para CCR em portadores de mutação para BRCA1 e BRCA2. Além disso, uma história familiar positiva para câncer de mama em parentes do sexo feminino também não foi associado a um maior risco para a doença. Essa conclusão corrobora com os achados de THOMPSON et al. (2002) que também mostraram que portadores de mutação em BRCA1 não apresentam um risco aumentado para câncer colorretal comparados com não portadores da mutação. Porém nesse mesmo estudo foi observado um risco reduzido estatisticamente significativo para câncer de reto em portadores da mutação (RR= 0,23, 95%IC = 0.09 A 0.59)

Além de BRCA-1 e BRCA-2, outras mutações em genes supressores de tumor de alto risco estão associados com síndromes familiares raras como p53 relacionado a síndrome de Li-Fraumeni em que há aumento no risco de câncer de mama, PTEN associado a síndrome de Cowden (CS) que leva a um risco de três a quatro vezes maior para câncer de mama, LKB1/STK11 associado a síndrome de Peutz – Jeghers (PJS) aumentando o risco tanto de câncer de mama como colorretal, além de outros genes de baixo a moderado risco como, CHECK-2, TGFB1, CASP8 e ATM (OLDENBURG et al. 2007).

No câncer colorretal a fração dos casos esporádicos atribuídos a genes de alta penetrância também é relativamente modesta, sendo

freqüentemente maior para os genes de baixa penetrância. Essa opinião é corroborada pelo fato da Síndrome de Lynch ou HNPCC (câncer colorretal hereditário não polipomatoso) e polipose adenomatosa familiar (FAP) que envolvem respectivamente os genes MSH1, MSH2, MSH6, PMS1 para HNPCC e gene APC para FAP, serem responsáveis por 1 a 7% dos casos de câncer colorretal (DE LA CHAPELLE 2004, OLIVEIRA et al. 2004).

Assim, apesar dos polimorfismos de genes de baixa penetrância explicarem muitos casos de câncer de mama e colorretal esporádicos, alguns estudos têm tentado identificar novos polimorfismos envolvidos na carcinogênese dos dois tumores e novas vias moleculares que podem proporcionar uma melhora no diagnóstico e tratamento (ROKAVEC et al. 2007; PHAROAH et al. 2007; EASTON 2007; HOULSTON et al. 2008).

SJÖBLOM et al. (2006), encontrou um total de 189 genes candidatos a câncer (*CAN genes*), com excesso de mutações em câncer de mama e colorretal e concluíram que a sequência de mutações selecionadas é muito maior do que se suspeitava. Nesse estudo, um número relativamente grande de CAN genes não caracterizado previamente foi identificado; o número de eventos que ocorreram entre o estado benigno até o estado metastático foi maior do que se esperava, além disso, os tumores de mama e colorretal apresentaram diferenças no espectro mutacional.

FLETCHER et al. (2008) e ZANKES et al. (2007) identificaram um locus de suscetibilidade em comum, respectivamente para câncer de mama e colorretal, no cromossomo 8q24.

Outro gene de suscetibilidade comum para os dois tumores que têm sido extensamente estudado é o *CHEK2* (*cell cycle checkpoint kinase 2*), localizado no braço longo no cromossomo 22, sendo um dos principais mediadores da resposta ao dano do DNA, além de também regular a função da proteína BRCA1 após o dano no DNA. Mutações germinativas no *CHEK2* estão associadas à síndromes hereditárias de predisposição ao câncer, e também foram observadas mutações somáticas em diversos tumores (VAHTERISTO et al. 2002). Estudos demonstraram que uma variante protéica truncada de *CHEK2*, denominada 1100 delC, está associada a um maior risco de câncer de mama e colorretal hereditário (Meijers-Heijboer et al. 2003; NASSEM et al. 2006; ISINGER et al. 2006).

Por ser o câncer colorretal a terceira causa de morte por câncer nas mulheres, o rastreamento tem determinado aumento na detecção e diminuição na morbidade causada pela doença. Ele permite o diagnóstico da doença em um estadió mais precoce quando eles são mais curáveis, melhorando a taxa de sobrevivência e permite a remoção de lesões pré-malignas reduzindo o risco de câncer (WOLF 2006).

Mas haveria algum grupo específico de mulheres que deveria ser rastreada com intervalos mais frequentes do que a população em geral?

WEIMBERG et al. (1999), sugeriram em um estudo de coorte com 21 anos de seguimento, um aumento no risco de câncer colorretal após câncer ginecológico (ovário e endométrio), sendo a idade ao diagnóstico e história familiar, dados importantes a serem considerados na determinação do risco.

Quando o câncer de endométrio foi diagnosticado antes dos 50 anos a incidência de CCR foi de 3.39 (CI 1,25-1.83).

O câncer de ovário aumentou o risco para CCR se diagnosticado antes do 65 anos (aos 50-64 anos, o risco de incidência foi de 1.52 [CI 1.25-1.83]) e especialmente antes dos 50 anos (risco de incidência de 3.67 [CI 2.74-4.80]). Familiares de mulheres com câncer de ovário apresentaram um maior risco de morte por câncer colorretal e o risco de câncer colorretal foi maior em mulheres que reportaram casos de câncer de ovário ou endométrio em parentes de primeiro grau. Essas mulheres assintomáticas com diagnóstico anterior de câncer do trato reprodutivo, necessitaram de uma especial consideração para a frequência do rastreamento para CCR.

Devido ao aumento no risco de CCR, as pacientes com HNPCC requerem rastreamento para câncer colorretal mais frequentemente do que pacientes de baixo risco na população em geral, sendo importante se obter uma história familiar detalhada para identificar síndromes genéticas que necessitam de um rastreamento mais frequente.

Assim, segundo WOLF (2006), mulheres que foram diagnosticadas com câncer de ovário ou endométrio com mais de 50 anos, sem HNPCC e aquelas com uma história pessoal de câncer de mama, deveriam ser submetidas a rastreamento de risco intermediário se não houver outras razões para um rastreamento mais frequente.

Já o efeito do câncer de mama no risco das mulheres desenvolverem CCR ou pólipos adenomatosos é controverso.

Dois estudos de revisão SHOEN et al. (1994) e EISEN et al. (1994) estimaram o risco relativo para CCR em mulheres com câncer de mama respectivamente como 1.1 e 1.15. A conclusão dos estudos foi que o aumento do risco não foi grande o suficiente para alterar a prática de rastreamento de câncer colorretal em pacientes com câncer de mama.

Subseqüentemente, um estudo epidemiológico conduzido por NEWSCHAFFER et al. (2001), de 1974 a 1995 estimou o risco de CCR após o diagnóstico de câncer de mama e não observou um aumento no risco de CCR, houve inclusive uma redução no risco de câncer colorretal limitado às mulheres com câncer de mama diagnosticado após os 65 anos, raça branca e EC precoce. A redução do risco observada foi maior para câncer retal (13%) quando comparado com câncer de cólon no grupo de pacientes com câncer de mama, sobretudo nas mulheres de raça negra.

O estudo concluiu que o risco para CCR neste grupo de pacientes foi menor nos 6 primeiros meses após o diagnóstico, foi igual ao da população em geral nos 5 anos subseqüentes e menor nos anos seguintes. Os mecanismos que explicariam tal redução ainda são especulativos.

Esses dados foram corroborados pelos resultados do estudo de SRINIVASAN et al. (2005), que também não mostraram nenhuma associação significativa entre diagnóstico de câncer de mama e subsequente câncer colorretal na mesma paciente. No entanto, a incerteza em relação a esta associação pode estar relacionada a incapacidade de se ajustar potenciais variáveis de confusão como reposição hormonal e uso de

contraceptivo oral, obesidade, diabetes, HAS, paridade, hábitos de vida, entre outros.

Esses resultados trazem um maior impacto para as mulheres que são diagnosticadas com câncer de mama antes dos 50 anos e que deixariam de ser selecionadas para rastreamento de CCR antes de atingirem os 50 anos, seguindo as orientações de seguimento para grupo de risco médio para CCR.

Neste trabalho, encontramos uma SG para as 99 pacientes, em 5 e 10 anos, respectivamente de 81,3 e 64%.

Comparando-se a SG em 5 e 10 anos dos tumores metacrônicos segundo a ordem de diagnóstico (primeiro CMA ou CCR) com os tumores sincrônicos, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,004$).

Em um segundo momento, quando se comparou a SG em 5 e 10 anos dos tumores metacrônicos (independente da ordem de diagnóstico) com os tumores sincrônicos também houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,001$). Dessa forma, as pacientes com tumores de mama e colorretal sincrônicos apresentaram uma sobrevida significativamente menor quando comparadas às pacientes com tumores metacrônicos independente da ordem de diagnóstico.

Uma possível justificativa para o dado encontrado poderia ser o fato de que não é possível instituir um tratamento quimioterápico específico e individualizado para cada um dos dois tumores sincrônicos no momento do diagnóstico como é possível realizar para os tumores metacrônicos.

Dessa forma são necessários mais estudos envolvendo pacientes com câncer de mama e colorretal para continuar oferecendo informações adicionais sobre os riscos, tendências e características de um segundo câncer primário, além de ser necessário um esforço adicional para determinar se existem alguns fatores genéticos específicos que conferem uma predisposição para o desenvolvimento desses dois tumores esporádicos na mesma paciente.

O conhecimento dos sítios mais frequentes de um segundo tumor primário em pacientes com câncer de mama e CCR, poderia ajudar no seguimento rigoroso dessas pacientes com ênfase em sítios específicos, resultando em diagnósticos mais precoces do segundo tumor com melhores opções de tratamento, proporcionando um aumento de sobrevida.

Uma vigilância adequada associada a estratégias de rastreamento podem ser implementadas. Uma proposta de seguimento para as pacientes com diagnóstico de câncer colorretal deveria incluir exame clínico da mama e mamografia bem como colonoscopia para pacientes com câncer de mama desde que fatores de risco em potencial para as duas neoplasias fossem identificados em casos selecionados.

Por se tratar de casuística selecionada, envolvendo 99 pacientes portadoras de duas neoplasias (mama e cólon) em que os estudos são controversos em demonstrar uma clara associação, pretende-se que os resultados deste trabalho auxiliem na estruturação de programas de rastreamento que impliquem na vigilância de câncer de mama em pacientes que evoluíram com câncer colorretal e vice-versa. O levantamento deste grupo seletivo de pacientes pode permitir estudos futuros de análise genética.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Nas condições do presente estudo, em 99 pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e colorretal, sincrônicos ou metacrônicos, pudemos concluir que:

- 1 Variáveis clínicas e demográficas consideradas entre os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e câncer colorretal também são observadas em pacientes portadoras de ambas as neoplasias;
- 2 O carcinoma ductal invasor da mama é o tipo histológico mais comum em pacientes com segundo primário colorretal;
- 3 O câncer de mama é o tumor primário mais frequentemente diagnosticado como primeira neoplasia;
- 4 Pacientes portadoras de tumores sincrônicos apresentam pior prognóstico em relação às portadoras de tumores metacrônicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACS] American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2009**. Available from: <URL:<http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>> [2009 dez 8]

Agarwal N, Ulahannan MJ, Mandile MA, Cayten CG, Pitchumoni CS. Increased risk of colorectal cancer following breast cancer. **Ann Surg** 1986; 203:307-10.

Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, Ruiz B, Wu XC, Chen VW, Correa CN. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma. **Cancer** 2006; 107(5 Suppl):1162-71.

Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinemia and hyperglycaemia and cancer development. **Arch Physiol Biochem** 2009; 115:86-96.

Bremond A, Collet P, Lambert R, Martin JL. Breast cancer and polyps of the colon. **Cancer** 1984; 54:2568-70.

Calle EE. Hormone replacement therapy and colorectal cancer: interpreting the evidence. **Cancer Causes Control** 1997; 8:127-9.

Cook LS, Weiss NS, Pharris-Ciurej N, Schwartz SM, White E. Colorectal cancer following tamoxifen therapy for breast cancer (United States). **Cancer Causes Control** 2001; 12:405-10.

Corrao G, Zambon A, Conti V, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. **Ann Oncol** 2008; 19:150-5.

Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome – a high-risk state for cancer? **Am J Pathol** 2006; 169:1505-22.

De La Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:769-80.

Denlinger CS, Weinberg DS. Sporadic breast, ovarian, or uterine cancers as risk factors for colorectal cancer. **Curr Colorectal Cancer Rep** 2009; 5:24-9.

Easton D, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. **Nature** 2007; 447:1087-93.

Eisen GM, Sandler RS. Are women with breast cancer more likely to develop colorectal cancer?. **J Clin Gastroenterol** 1994; 19:57-63.

Evans HS, Møller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CM, Hodgson SV. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. **Gut** 2002; 50:647-52

Fletcher O, Johnson N, Gibson L, et al. Association of genetic variants at 8q24 with breast cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008; 17:702-5.

Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolau N, Anderson P. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. **Int J Radiat Oncol *Biology Phys** 2001; 51:679-90.

Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2001; 10:725-31.

Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:s836-42.

Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-i, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. **Cancer Res** 2008; 68:329-37.

Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-i, and risk of breast cancer in postmenopausal women. **J Natl Cancer Inst** 2009, 101:48-60.

Houlston RS, Webb E, Broderick P, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. **Nat Genet** 2008; 40:1426-35.

Isinger A, Bhat M, Borg A, Nilbert M. CHEK2 1100delC in patients with metachronous cancers of the breast and the colorectum. **BMC Cancer** 2006; 6:64.

Jouin H, Baumann R, Derlon A, et al. Is there an increased incidence of adenomatous polyps in breast cancer patients? **Cancer** 1989; 63:599-603..

Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women. **Int J Cancer** 2008; 122:643-6.

Kahlenborn C, Modugno F, Severs WB. Oral contraceptives and breast cancer. **Mayo Clin Proc** 2008; 83:849-50; author reply 850-1.

Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, et al. Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. **Kaohsiung J Med Sci** 2006; 22:547-53.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Statist Assoc** 1958; 53:457-48.

Khalil S, Ceccarelli F. Colorectal cancer after breast cancer: magnitude of risk in clinical practice and in the literature. **Tumori** 2009; 95:28-31.

Kmet LM, Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E. Risk factors for colorectal cancer following breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2003; 79:143-7.

Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Cancer risk in women with previous breast cancer. **Ann Oncol** 2003; 14:71-3.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:130-60.

Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Oral contraceptives, reproductive factors, and risk of colorectal cancer among women in a prospective cohort study. **Am J Epidemiol** 2007; 165:794-801.

Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. **CA Cancer J Clin** 2008; 58:347-71.

McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, Coates M. Second primary cancers after cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1997; 6:155-60.

Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. **Am J Hum Genet** 2003; 72:1308-14.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2010: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

Murff HJ, Shrubsole MJ, Smalley WE, et al. The interaction of age and hormone replacement therapy on colon adenoma risk. **Cancer Detect Prev** 2007; 31:161-5.

Murray TI, Neugut AI, Garbowski GC, Waye JD, Forde KA, Treat MR. Relationship between breast cancer and colorectal adenomatous polyps. A case-control study. **Cancer** 1992; 69:2232-4.

Naseem H, Boylan J, Speake D, et al. Inherited association of breast and colorectal cancer: limited role of CHEK2 compared with high-penetrance genes. **Clin Genet** 2006; 70:388-95.

Newcomb PA, Storer BE, Marcus PM. Cigarette smoking in relation to risk of large bowel cancer in women. **Cancer Res** 1995; 55:4906-9.

Newcomb PA, Solomon C, White E. Tamoxifen and risk of large bowel cancer in women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 1999; 53:271-7.

Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, et al. Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women. **Cancer Res** 2007; 67:7534-9.

Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. BRCA1 e BRCA2 Founder Mutations and the Risk of Colorectal Cancer. **J Natl Cancer Inst** 2004; 9:15-21.

Nkondjock A, Ghadirian P. Associated nutritional risk of breast and colon cancers: a population-based case-control study in Montreal, Canada. **Cancer Lett** 2005; 223:85-91.

Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? **Crit Rev Oncol Hematol** 2007; 63:125-49.

Oliveira FF, Napoli FCC, Rossi BM, et al. Frequency of extra-colonic tumors in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) and familial colorectal cancer (FCC) Brazilian families: An analysis by a Brazilian Hereditary Colorectal Cancer Institutional Registry. **Fam Cancer** 2004; 3:41-7.

Paskett ED, Reeves KW, Rohan TE, et al. Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the women's health initiative. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:1729-35.

Papapolychroniadis C, Kaimakis D, Giannoulis K, et al. Metachronous breast carcinoma (second malignancy), following "cure" from colorectal carcinoma. **Tech Coloproctol** 2004; 8(Suppl 1):s129-31.

Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BA. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. **Nat Genet** 2002; 31:33-6.

Pharoah PD, Tyrer J, Dunning AM, Easton DF, Ponder BA; SEARCH Investigators. Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk. **PLoS Genet** 2007; 3:e42.

Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. **N Engl J Med** 2008; 358:213-6.

Raymond JS, Hogue CJ. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973-2000. **Br J Cancer** 2006; 94:1745-50.

Rokavec M, Justenhoven C, Schroth W, et al. A novel polymorphism in the promoter region of ERBB4 is associated with breast and colorectal cancer risk. **Clin Cancer Res** 2007; 13:7506-14.

Rozen P, Fireman Z, Figer A, Ron E. Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. **Cancer** 1986; 57:1235-9.

Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Lê MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. **Br J Cancer** 2003; 89:840-6.

Scarles E, Nightingale J. Colorectal carcinoma in a patient with prior breast cancer: is there a casual link? **Radiography** 2008; 14:2-7.

Schaapveld M, Visser O, Louwman MJ, et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment: a Dutch population-based study. **J Clin Oncol** 2008; 26:1239-46.

Schenker J, Levinsky R, Ohel G. Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. **Cancer** 1984; 54:145-50.

Sedjo RL, Byers T, Levin TR, et al. Change in body size and the risk of colorectal adenomas. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007; 16:526-31.

Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH. Are women with breast, endometrial or ovarian cancer at increased risk for colorectal cancer? **Am J Gastroenterol** 1994; 89:835-42.

Singh S, Sheppard MC, Langman MJ. Sex differences in the incidence of colorectal cancer: an exploration of oestrogen and progesterone receptors. **Gut** 1993; 34:611-5.

Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. **Science** 2006; 314:268-74.

Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, et al. Body fat distribution and obesity in pre-and postmenopausal breast cancer. **Int J Epidemiol** 1999; 28:1026.

Srinivasan R, Yang YX, Rubin SC, Morgan MA, Lewis JD. Women with a prior diagnosis of breast cancer are not at an increased risk for subsequent colorectal cancer. **Am J Gastroenterol** 2005; 100:2759-64.

Stoll BA. Association between breast and colorectal cancers. **Br J Surg** 1998; 85:1468-72.

Tang LY, Nugent Z, Demers AA, Singh H. Incidence of right-sided colorectal cancer after breast cancer: a population based-study. **Am J Gastroenterol**. 2009; 104:1213-20.

Terry MB, Neugut AI. Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence: a hypothesis to explain the paradox. **Am J Epidemiol** 1998; 147:903-10.

Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk women. **Gut**. 2002 ; 51:191-4.

Toma S, Giaccherio A, Bonelli L, Graziani A, De Lorenzi R, Aste H. Association between breast and colorectal cancer in a sample of surgical patients. **Eur J Surg Oncol** 1987; 13:429-32.

Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:1358-65.

Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 105:195-207.

Troisi R, Schairer C, Chow WH, Schatzkin A, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. A prospective study of menopausal hormones and risk of colorectal cancer (United States). **Cancer Causes Control** 1997; 8:130-8.

Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. **Statist. Med** 2004; 1111–1130. Available from: <URL:<http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>> [2010 mar 25]

Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. **Int J Clin Oncol** 2003; 8:162-7.

Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. **Am J Hum Genet** 2002; 71:432-8.

Valagussa P, Tancini G, Bonadonna G. Second malignancies after CMF for resectable breast cancer. **J Clin Oncol** 1987; 5:1138-42.

Wang C, Miller SM, Egleston BL, et al. Beliefs about the causes of breast and colorectal cancer among women in the general population. **Cancer Causes Control** 2009Sep 29. [Epub ahead of print]

Weinberg DS, Newschaffer CJ, Topham A. Risk for colorectal cancer after gynecologic cancer. **Ann Intern Med** 1999; 131:189-93.

Winn DM. Science and society: the Long Island Breast Cancer Study Project. **Nat Rev Cancer** 2005; 5:986-94.

Wolf JL. Uniquely women's issues in colorectal cancer screening. **Am J Gastroenterol** 2006; 101(12 Suppl):S625-9.

Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. **Science** 2007; 318:1108-13.

Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. **Am J Clin Nutr** 2007; 86:s823-35.

Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. **Nat Genet** 2007; 39:989-94.

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 24 de Outubro de 2008.

Ao
Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1050/08

“Estudo de variáveis clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadoras de adenocarcinoma de mama e cólon, sincrônicos ou metacrônicos”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 09/09/2008, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 22/04/2008, aprovaram a realização do estudo em referência e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de compromisso do pesquisador com resoluções do CNS;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Justificativa da não apresentação do orçamento financeiro;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica;
- Declaração de Ciência do Departamento de Mastologia.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Ficha de Preenchimento de Dados: Câncer Colorretal e Câncer Mama

PREENCHIMENTO DE DADOS: CÂNCER COLORRETAL E MAMA

Dados do Probando						Dados do Probando					
1.	Número do Caso					[]	n_caso				
2.	Nome					[]	nome				
3.	RGH					[]	rg				
4.	Data de Nascimento	/	/	(99/99/9999)	Ign.	[]	/	/	[]	data_nasc	
5.	Data de Admissão	/	/	(99/99/9999)	Ign.	[]	/	/	[]	data_adm	
Tumores associados						Tumores associados					
6.	Colorretal (exceto adenomas)	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_ccr	[]	Idade		
7.	Adenomas colorretais	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_adenoma	[]	Idade		
8.	Endométrio	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_endométrio	[]	Idade		
9.	Estômago	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_gátrico	[]	Idade		
10.	Sistema Hepatobiliar	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_hepatobiliar	[]	Idade		
11.	Intestino Delgado	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_int_delg	[]	Idade		
12.	Pelve renal e/ou ureter	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_renal/uréter	[]	Idade		
13.	Ovário	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_ovário	[]	Idade		
14.	Pâncreas	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_pâncreas	[]	Idade		
15.	SNC	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_snc	[]	Idade		
16.	Sebáceos	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_sebáceos	[]	Idade		
17.	Mama	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_mama	[]	Idade		
18.	Cabeça e Pescoço	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_cp	[]	Idade		
19.	Pulmão	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_pulmão	[]	Idade		
20.	Tireóide	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_tireóide	[]	Idade		
21.	Outros	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	tu_ass_outros	[]	Idade		
História Familiar para Câncer						História Familiar para Câncer					
22.	Colorretal (exceto adenomas)	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_ccr	[]	Idade		
23.	Mama	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_mama	[]	Idade		
24.	Endométrio	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_endométrio	[]	Idade		
25.	Esôfago	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_esôfago	[]	Idade		
26.	Estômago	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_estômago	[]	Idade		
27.	Sistema hepatobiliar	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_sist_hepato	[]	Idade		
28.	Intestino delgado	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_int_delg	[]	Idade		
29.	Pelve renal e/ou ureter	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_pelverenal	[]	Idade		
30.	Ovário	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_ovário	[]	Idade		
31.	Pâncreas	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_pâncreas	[]	Idade		
32.	SNC	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_snc	[]	Idade		
33.	Sebáceos	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_sebáceos	[]	Idade		
34.	Próstata	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_próstata	[]	Idade		
35.	Pulmão	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_pulmão	[]	Idade		
36.	Linfoma	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_linfoma	[]	Idade		
37.	Leucemia	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_leucemia	[]	Idade		
38.	Melanoma	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_melanoma	[]	Idade		
39.	Cabeça e Pescoço	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_cp	[]	Idade		
40.	Outros	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[]	hf_outros	[]	Idade		

Dados Clínicos e Anatomopatológicos do Tumor Colorretal

[illegible]

Dados Clínicos e Anatomopatológicos do Tumor Colorretal

62.	Tipo histológico	(0) não operado (1) Adenocarcinoma tubular (5) CEC (9) Pequenas células (13) adenocarcinoma papilífero	(1) livres (2) Adenocarcinoma dif. Mucinoso (até 50%) (6) Cribriforme (<50%) (10) Anel de sinete (14) Outros	(2) comprometidas (3) Adenocarcinoma mucinoso (>50%) (7) Adenocarcinoma (11) Medular (999) Ign	(999) Ign.	[] marg_ocr [] tipo_hist_ocr (4) Diferenciação neuroendócrina (8) Indiferenciado (12) Displasia de alto grau
63.	Adenoma associado	(0) não (1) sim	(1) sim	(999) Ign.		[] aden_assoc
64.	QT adj ccr	(0) não	(1) sim	(999) Ign.		[] qt_adj_ocr
65.	RxT adj ccr	(0) não	(1) sim	(999) Ign.		[] rx_t_adj_ocr
66.	Tipo de Quimioterapia Adjuvante CCR	(0) sem QT (4) Bevacizumabe	(1) 5-FU/LV (999) outros	(2) FOLFOX/FLOX (999) Ign	(3) Capecitabina	[] tipo_qt_ocr
67.	Duração da Quimioterapia adjuvante	(0) sem QT	(1) incompleta	(2) completa	(999) Ign	[] dur_qt_ocr
68.	Número de Ciclos de Quimioterapia Adjuvante				(999) Ign	[] ciclos_qt_ocr
Recidiva Sistêmica CCR						
69.	Pélvica	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_pelv_ocr
70.	Parede abdominal	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_parabd_ocr
71.	Peritôneo	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_perit_ocr
72.	Anastomose	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_anast_ocr
73.	Linfonodo	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_ln_ocr
74.	Fígado	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_fg_ocr
75.	Pulmão	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_pulm_ocr
76.	Ossos	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_osso_ocr
77.	Pâncreas	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_pancreas_ocr
78.	Outro local	(0) Não	(1) Sim	() Idade	(999) Ign.	[] rec_oi_ocr
79.	Data da recidiva				[] / [] / [] data_rec_ocr	
80.	Data da última informação ccr				[] / [] / [] data_ult_inf_ocr	
81.	Última informação	(1) VSED (0) Não	(2) VSED (3) MOCA (1) Sim	(4) MO outra causa (999) Ign.	(5) MOSOE	[] ult_inf_ocr [] perd_vista_ocr
82.	Perdido de Vista					
83.	Número do anatomopatológico					
AP biópsia CCR						
AP peça CCR						

Dados Clínicos e Anatomopatológicos do Tumor de Mama

Idade ao Diagnóstico do tumor de mama									
87.	Data do Diagnóstico do tumor de mama	/	/	/					
88.	Id Menarca em anos	(999) lgn.							Id diag_mama
89.	Id Menopausa em anos	(999) lgn.							Id_menarca
90.	Gestações	(999) lgn.							Id_menopausa
91.	Idade da primeira gestação	(999) lgn.							Gestações
92.	Partos	(999) lgn.							Id_prim_gestação
93.	Id Parto em anos	(999) lgn.							Partos
94.	Abortos	(999) lgn.							Id_prim_parto
95.	Amamentação	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
96.	Amamentação - Tempo total (meses)	(999) lgn.							Id_parto
97.	Anticoncepcional	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
98.	Meses de uso ACHO	(999) lgn.							Id_parto
99.	TRH	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
100.	Meses de uso TRH	(999) lgn.							Id_parto
101.	HAS	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
102.	Diabetes	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
103.	Fumo	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
104.	Alcool	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
105.	Obesidade	(0) Não (999) lgn.							Id_parto
106.	IMC	(999) lgn.							Id_parto
107.	Peso kg	(999) lgn.							Id_parto
108.	Alt cm	(999) lgn.							Id_parto
109.	Localização Tumor primário da Mama (local)	(0) não temCCR (999) lgn.							Id_parto
110.	Quimioterapia neoadjuvante	(0) não (999) lgn.							Id_parto
111.	Hormonioterapia neoadjuvante	(0) não (999) lgn.							Id_parto
112.	Data da cirurgia Mama no AC Camargo (doar em branco se não operado)	(0) não (999) lgn.							Id_parto
113.	Tipo de Cirurgia Mama	(0) não (999) lgn.							Id_parto
114.	Linfadenectomia Mama	(0) não (999) lgn.							Id_parto
115.	Cárdior de operação Mama (Impressão clínica)	(0) não operado (999) lgn.							Id_parto
116.	Estádio T Mama (quando possível usar estágio T patológico)	(0) não operado (999) lgn.							Id_parto
117.	Estádio N Mama (quando possível usar estágio N patológico)	(0) não (999) lgn.							Id_parto
118.	Núm Linfonodos dissecados Mama	(888) não se aplica (999) lgn.							Id_parto
119.	Núm de linfonodos positivos Mama	(888) não se aplica (999) lgn.							Id_parto
120.	Estádio M Mama (quando possível usar estágio M patológico)	(0) M0 (999) lgn.							Id_parto
121.	Ressecção da metástase Mama	(0) sem metástase (999) lgn.							Id_parto

Dados Clínicos e Anatomopatológicos do Tumor de Mama

122.	Grau de diferenciação Mama	(1) bem diferenciado (888) não se aplica	(2) moderadamente difer. (999) lgn	(3) pouco diferenciado	(4) indiferenciado	[] difer_mama
123.	Invasão vascular sanguínea Mama	(0) não operado (888) não se aplica	(0) não (999) lgn	(1) sim		[] inv_vsc_mama
124.	Embolização linfática Mama	(0) não operado (888) não se aplica	(0) não (999) lgn	(1) sim		[] emb_linf_mama
125.	Invasão perineural Mama	(0) não operado (888) não se aplica	(0) não (999) lgn	(1) sim		[] inv_perl_mama
126.	Margens anatomopatológicas Mama	(0) não operado (888) não se aplica	(0) não (999) lgn	(1) livres	(2) comprometidas	[] marg_mama
127.	Tipo histológico Mama	(1) Carcinoma in situ	(2) Carcinoma ductal invasivo	(3) Carcinoma Lobular invasivo	(6) Carcinoma Papilífero	[] tipo_hist_mama
		(4) Carcinoma medular	(5) Carcinoma tubular	(8) outros (999) lgn		
128.	RE	(0) não realizado	(1) negativo	(2) positivo	(999) lgn	[] re
129.	RP	(0) não realizado	(1) negativo	(2) positivo	(999) lgn	[] rp
130.	c-erb	(0) não realizado	(1) negativo	(2) positivo	(999) lgn	[] c-erb
131.	QT adjuvante Mama	(0) Não	(1) Sim	(888) não se aplica	(999) lgn.	[] qt_adj_mama
132.	HT adjuvante Mama	(0) Não	(1) Sim	(888) não se aplica	(999) lgn.	[] ht_adj_mama
133.	RxT adjuvante Mama	(0) Não	(1) Sim	(888) não se aplica	(999) lgn.	[] rx_adj_mama
134.	Tipo de Quimioterapia Adjuvante Mama	(0) sem QT	(1) CMF	(2) Antraciclíco	(3) Taxanos	[] tipo_adj_mama
		(4) Trastuzumabe	(5) TAC	(999) lgn	(88) outros	
135.	Quimioterapia adjuvante - número de ciclos	(0) sem ap	(1) ap	(2) ap fora sem material	(3) ap fora com material	[] ciclos_qt_mama
136.	Status anátomo-patológico Mama	(0) sem ap	(1) ap	(2) Inibidor da aromatase	(999) lgn	[] stat_mama
137.	Hormonoterapia adjuvante Mama	(0) sem HT	(1) TMX	(2) Local	(999) lgn	[] tipo_ht_adj_mama
138.	Recidiva Mama	(0) não	(1) Local	(2) Sistêmica	(999) lgn	[] recidiva_mama
139.	Ossos	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_osso_mama
140.	Pulmão	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_pulm_mama
141.	Fígado	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_fg_mama
142.	SNC	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_snc_mama
143.	Ovário	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_ov_mama
144.	Cutânea	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_cut_mama
145.	Outro local	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		[] rec_ol_mama
146.	Data da recidiva Mama (deixar em branco se não opera	/ /	/ /	/ /	/ /	[] dat_rec_mama
147.	Data da última informação Mama	/ /	/ /	/ /	/ /	[] dat_ult_inf_mama
148.	Última informação Mama	(1) VSED	(2) VSED	(3) MOCA	(4) MO outra causa	[] ult_inf_mama
		(5) MOSOF	(1) Sim	(999) lgn.		[] perd_vista_mama
149.	Perdido de Vista	(0) Não	(1) Sim	(999) lgn.		
150.	Número do anatomopatológico					
	AP biópsia mama					
	AP peça mama					

Anexo 3 – Banco de dados das 99 pacientes envolvidas no estudo

n caso	nome	rgb	data nasc	data adm	id diag ccr	data diag ccr	loc tum ccr	t ccr	n ccr	lfn tot ccr	lfn pos ccr
1	MCM	0301897-0	15-nov-1947	09-mai-2003	57	18-ago-2005	1	2	0	31	0
2	LM	0003517-3	15-dez-1928	18-ago-2000	74	01-out-2003	1	3	0	25	0
3	CAQ	0202366-0	27-out-1942	10-jun-2002	63	04-jul-2006	2	2	1	16	3
4	MKT	0404903-9	03-mar-1951	15-dez-2004	56	03-jan-2008	2	3	2	21	5
5	ACB	9903999-0	22-jul-1925	27-set-1999	82	17-set-2007	1	3	1	13	2
6	AMBV	9902982-7	17-jul-1930	17-jul-1998	71	05-jun-2002	3	3	0	26	0
7	POS	0504824-9	23-jun-1932	24-nov-2005	73	13-out-2005	2	1	1	6	2
8	MMFMA	8804582-0	08-ago-1934	19-out-1988	69	31-mar-2004	2	4	0	16	0
9	VNM	0503065-0	08-nov-1913	27-jul-2005	91	15-ago-2005	2	3	0	4	0
10	AFG	8602505-8	20-dez-1937	06-jun-1986	70	16-dez-2008	1	3	1	24	1
11	DMF	0604941-9	08-mar-1966	21-nov-2006	40	04-nov-2006	3	2	1	50	2
12	AMCG	9800184-1	08-out-1953	15-ago-2005	48	11-mar-2002	2	2	0	17	0
13	SKS	9301458-9	11-fev-1899	26-mar-1993	94	24-fev-1993	2	1	0	7	0
14	MAMT	0501883-8	05-nov-1963	10-mai-2005	41	28-mar-2005	3	3	1	28	2
15	ACC	9502440-9	08-out-1924	05-jun-1995	74	20-jul-1999	1	3	1	25	1
16	IFA	0504530-4	01-set-1949	03-nov-2005	56	31-ago-2006	3	2	0	12	0
17	LGM	830478-0	20-ago-1912	07-fev-1983	74	24-mar-1987	3	2	1	9	2
18	MCS	851917-0	17-jul-1947	16-mai-1985	39	13-abr-1985	3	4	0	25	0
19	JAM	900296-2	23-jun-1926	06-jun-1990	64	28-fev-1991	3	3	2	15	5
20	NCD	0201415-7	04-mai-1937	11-abr-2002	67	29-abr-2005	3	3	0	16	0
21	MM	9201100-4	27-ago-1916	18-mar-1992	79	20-mar-1996	1	2	0	17	0
22	MI	0105319-0	18-abr-1948	17-dez-2001	54	28-mar-2002	2	4	0	36	0
23	IRC	9804269-6	05-jan-1929	01-out-1998	69	02-out-1998	3	2	0	16	0
24	VMC	9501101-3	09-out-1913	13-mar-1995	81	24-abr-1995	1	2	0	31	0
25	SJ	9003654-9	23-abr-1912	10-jul-1990	77	26-set-1990	3	1	0	6	0
26	RAP	9404782-0	10-set-1945	10-nov-1994	49	10-nov-1994	3	4	1	10	5
27	MNM	8508819-0	sem informação	12-ago-1985	37	06-nov-1987	3	9	9	888	888
28	JJ	864532-6	09-set-1942	06-out-1986	58	25-jul-2001	1	3	1	35	1
29	SMLF	061015014-0	08-ago-1956	11-abr-2006	51	29-mai-2008	1	4	1	40	2
30	MCFS	0503155-9	20-set-1951	02-ago-2005	53	27-jul-2005	1	2	0	26	0
31	MIMF	0103810-9	03-jun-1935	23-jun-2005	62	19-fev-1998	2	2	0	14	0

n caso	nome	m ccr	ec ccr	tipo hist ccr	aden assoc	data ult inf ccr	ult inf ccr	perd vista ccr	id diag mama	data diag mama	id menarca	menopausa
1	MCM	0	1	1	1	01-abr-2008	1	0	55	23-mai-2003	10	1
2	LM	0	2	1	1	16-dez-2006	1	0	71	07-ago-2000	13	1
3	CAQ	0	4	2	1	04-abr-2008	1	0	59	28-jun-2002	12	1
4	MKT	0	6	1	0	03-abr-2008	1	0	52	17-nov-2003	10	1
5	ACB	0	5	1	1	08-abr-2008	1	0	74	22-set-1999	14	1
6	AMBV	0	2	1	1	15-fev-2008	1	0	68	21-jul-1998	16	1
7	POS	0	4	1	1	24-mar-2008	1	0	74	29-ago-2006	9	1
8	MMFMA	0	3	2	1	07-mai-2008	1	0	54	19-out-1988	14	1
9	VNM	0	2	1	1	30-nov-2007	1	0	91	11-jul-2005	13	1
10	AFG	0	5	1	0	20-mar-2009	2	0	48	20-mai-1986	12	0
11	DMF	0	4	1	0	07-abr-2009	1	0	43	10-mar-2009	12	0
12	AMCG	0	1	1	1	07-abr-2008	2	0	44	23-jan-1998	12	1
13	SKS	0	1	1	1	31-mar-1999	1	1	94	16-abr-1993	15	1
14	MAMT	0	5	1	0	03-jun-2008	2	0	42	23-jun-2006	12	0
15	ACC	0	5	1	0	06-fev-2005	2	1	70	04-mai-1995	14	1
16	IFA	0	1	1	1	05-jul-2007	4	0	56	25-out-2005	12	1
17	LGM	0	4	1	0	28-abr-1987	3	0	70	28-dez-1982	14	1
18	MCS	2	7	1	0	07-fev-1987	3	0	40	26-jul-1986	12	0
19	JAM	2	7	1	1	11-dez-1994	3	0	63	15-mai-1990	999	1
20	NCD	0	2	1	1	07-jun-2000	3	0	64	11-abr-2002	12	1
21	MM	0	1	1	1	22-jun-2000	3	0	75	01-set-1992	12	1
22	MI	0	3	1	0	19-fev-2004	3	0	52	09-fev-2001	11	1
23	IRC	0	1	1	1	11-fev-2004	3	0	71	06-jul-2000	12	1
24	VMC	0	1	1	0	15-out-2006	4	0	88	20-jun-2002	999	1
25	SJ	0	1	1	1	06-jun-2007	3	0	87	06-ago-1999	999	1
26	RAP	0	5	2	0	02-ago-1996	3	0	49	10-nov-1994	12	1
27	MNM	9	999	7	0	11-nov-1986	2	1	35	18-jul-1985	12	0
28	JJ	0	5	1	0	19-set-2004	3	0	44	15-set-1986	11	0
29	SMLF	1	7	1	0	26-ago-2008	2	0	49	27-abr-2006	13	1
30	MCFS	0	1	2	1	20-mar-2007	1	0	54	22-mai-2006	13	1
31	MMF	0	1	1	1	11-set-2008	1	0	65	20-fev-2001	12	1

n caso	nome	id menopausa	gestações	partos	id parto	abortos	num abortos	amamentação	amament tempo meses	acho	meses acho
1	MCM	48	2	1	30	1	1	0	0	1	240
2	LM	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	CAQ	52	3	3	23	0	0	1	9	1	24
4	MKT	47	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	ACB	50	2	2	25	0	0	1	999	0	0
6	AMBV	34	4	4	28	0	0	1	1	0	0
7	POS	39	4	4	999	0	0	0	0	0	0
8	MMFMA	999	2	1	30	1	1	1	999	0	0
9	VNM	50	13	13	20	0	0	1	5	0	0
10	AFG	0	3	3	27	0	0	1	8	0	0
11	DMF	0	2	0	0	1	2	0	0	0	0
12	AMCG	48	3	2	27	1	1	1	24	0	0
13	SKS	45	5	3	24	1	1	1	20	0	0
14	MAMT	0	1	1	35	0	0	1	24	0	0
15	ACC	50	5	5	21	0	0	1	999	0	0
16	IFA	49	3	3	22	0	0	1	2	1	999
17	LGM	45	12	10	19	1	2	1	48	0	0
18	MCS	0	1	1	20	0	0	1	15	0	0
19	JAM	50	3	3	21	0	0	1	999	0	0
20	NCD	49	3	3	21	0	0	1	3	0	0
21	MM	54	1	1	47	0	0	1	8	0	0
22	MI	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	IRC	54	3	3	21	0	0	1	18	1	999
24	VMC	999	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	SJ	58	3	3	999	0	0	1	999	0	0
26	RAP	47	3	3	18	0	0	1	999	0	0
27	MNM	0	4	2	29	1	2	1	3	1	24
28	JJ	0	3	3	24	0	0	1	5	1	36
29	SMLF	999	2	2	27	0	0	1	6	0	0
30	MCFS	42	3	3	21	0	0	1	9	0	0
31	MMF	49	1	1	22	0	0	0	0	0	0

n caso	nome	trh	meses trh	has	dm	fumo	anos fumo	num cig dia	alcool	obesidade	imc	peso kg	alt m	loc tum mama	t mama	n mama
1	MCM	0	0	1	0	1	30	999	1	1	32,70	88,00	1,64	1	2	0
2	LM	0	0	1	1	0	0	0	0	0	28,30	62,00	1,48	1	0	0
3	CAQ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	32,50	80,00	1,57	1	2	1
4	MKT	1	999	0	0	1	999	999	0	0	22,10	50,40	1,51	4	0	0
5	ACB	1	999	1	0	0	0	0	0	1	30,66	69,00	1,50	2	1	0
6	AMBV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22,51	52,00	1,52	2	2	0
7	POS	1	12	1	1	0	0	0	0	1	30,34	71,00	1,53	2	0	0
8	MMFMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18,71	50,90	1,65	1	2	2
9	VNM	1	999	0	0	0	0	0	0	0	20,73	51,00	1,57	2	1	0
10	AFG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	28,90	80,50	1,67	1	2	1
11	DMF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25,57	67,00	1,62	1	2	1
12	AMCG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29,41	80,00	1,65	2	2	2
13	SKS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	999,00	40,00	999,00	1	2	0
14	MAMT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15,44	38,00	1,57	4	0	9
15	ACC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	26,05	55,50	1,46	1	1	0
16	IFA	1	36	1	0	0	0	0	0	1	31,40	78,20	1,58	2	2	0
17	LGM	0	0	1	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	2	2	1
18	MCS	0	0	1	0	0	0	0	0	999	999,00	70,00	999,00	2	2	9
19	JAM	0	0	0	0	1	999	6	0	0	20,31	52,00	1,60	1	1	0
20	NCD	0	0	1	1	0	0	0	0	0	29,69	67,70	1,51	2	2	0
21	MM	0	0	0	1	0	0	0	0	0	26,55	63,00	1,54	4	4	0
22	MI	0	0	1	0	0	0	0	0	0	25,00	55,50	1,49	1	4	2
23	IRC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	31,88	66,00	1,44	1	2	0
24	VNC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	23,43	60,00	1,60	1	2	0
25	SJ	0	0	1	0	0	0	0	0	1	32,33	65,00	1,42	2	1	0
26	RAP	0	0	1	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	2	2	2
27	MMN	0	0	0	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	1	2	1
28	JJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23,40	58,50	1,54	4	2	0
29	SMLF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21,62	56,00	1,61	2	1	0
30	MCFS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24,69	60,00	1,56	4	1	0
31	MIMF	1	999	1	1	0	0	0	0	0	27,08	56,00	1,55	2	3	1

n caso	nome	lfn tot mama	lfn pos mama	m mama	ec mama	tipo hist mama	RE	RP	dat ult inf mama	ult inf mama	perd vista mama
1	MCM	14	0	0	2	2	2	2	01-abr-2008	1	0
2	LM	3	0	0	0	1	0	0	16-dez-2008	1	0
3	CAQ	11	1	0	3	4	1	1	04-abr-2008	1	0
4	MKT	1	0	0	0	1	2	2	03-abr-2008	1	0
5	ACB	31	0	0	1	2	2	2	08-abr-2008	1	0
6	AMB	27	0	0	2	2	2	1	15-fev-2008	1	0
7	POS	1	0	0	0	1	1	2	24-mar-2008	1	0
8	MMFMA	19	4	0	4	2	2	2	07-mai-2008	1	0
9	VNM	19	0	0	1	2	2	2	30-nov-2007	1	0
10	AFG	33	6	0	3	2	2	2	20-mar-2009	2	0
11	DMF	23	2	0	3	2	999	999	07-abr-2009	1	0
12	AMCG	26	6	0	4	2	2	2	07-abr-2008	2	0
13	SKS	19	0	0	2	2	999	999	31-mar-1999	1	1
14	MAMT	888	888	0	0	1	2	2	03-jun-2008	2	0
15	ACC	26	0	0	1	2	0	0	06-fev-2005	2	1
16	IFA	15	0	0	2	2	1	1	05-jul-2007	4	0
17	LGM	888	888	0	3	2	0	0	28-abr-1987	3	0
18	MCS	888	888	0	999	7	0	0	07-fev-1987	3	0
19	JAM	20	0	0	1	2	999	999	11-dez-1994	3	0
20	NCD	14	0	0	2	2	2	2	07-jun-2007	3	0
21	MM	16	0	0	5	2	1	1	22-jun-2000	3	0
22	MI	19	8	0	5	2	1	1	19-fev-2004	3	0
23	IRC	20	0	0	2	2	2	1	11-fev-2004	3	0
24	VMC	17	0	0	2	2	2	2	15-out-2006	4	0
25	SJ	26	0	0	1	6	2	2	06-jun-2007	3	0
26	RAP	34	7	0	4	2	999	999	02-ago-1996	3	0
27	MNM	17	3	0	3	2	999	999	11-nov-1986	2	1
28	JJ	29	0	0	2	2	0	0	19-set-2004	3	0
29	SMLF	1	0	0	1	2	2	1	26-ago-2008	2	0
30	MCFS	3	0	0	1	2	2	2	27-mar-2007	1	0
31	MIMF	31	29	0	4	2	2	2	11-set-2008	1	0

n caso	nome	rg	data nasc	data adm	id diag ccr	data diag ccr	loc tum ccr	t ccr	n ccr	lfn tot ccr	lfn pos ccr
32	SDGCM	9602173-0	22-abr-1943	03-mai-1996	62	06-jan-2006	2	0	9	888	888
33	GMV	0105072-9	15-ago-1957	03-dez-2001	33	29-set-2003	2	0	9	888	888
34	MOR	0101791-8	20-ago-1957	19-abr-2001	45	22-abr-2003	2	2	1	64	1
35	MLM	0203379-8	02-dez-1988	11-out-2005	47	24-jan-2006	3	2	1	21	1
36	WCC	0504813-3	29-out-1970	23-nov-2005	35	26-ago-2006	2	0	9	888	888
37	MAAB	9400020-4	20-jun-1927	03-jan-1994	80	06-dez-2007	3	1	9	888	888
38	AH	0204414-5	27-out-1932	07-out-2002	72	11-nov-2004	1	3	0	58	0
39	YBV	9902430-6	29-ago-1939	18-jun-1999	59	30-abr-1999	2	0	9	888	888
40	MCO	0401660-2	05-abr-1932	07-mar-2004	72	17-set-2004	2	0	9	888	888
41	MTMD	9704382-6	10-jun-1937	10-jun-1997	60	09-out-1997	2	3	2	20	8
42	GCMV	9900025-3	02-fev-1952	05-jan-1999	54	26-ago-2006	3	0	9	888	888
43	NAS	8604229-7	sem informação	17-set-1988	39	19-mar-1937	1	9	9	888	888
44	TH	9900523-9	06-fev-1931	02-fev-1999	76	13-mar-2007	2	3	0	27	0
45	MCG	8905399-0	03-dez-1925	13-out-1989	64	17-mai-1990	3	0	9	888	888
46	MRM	7902939-0	26-jun-1935	10-set-1979	54	01-nov-1989	2	4	9	888	888
47	DM	7900108-4	28-dez-1920	10-jan-1979	71	01-jul-1992	3	3	1	11	1
48	MCNF	9800577-4	04-mar-1914	10-fev-1998	83	10-fev-1998	1	0	0	13	0
49	EDM	8900124-9	18-dez-2005	09-jan-1989	83	05-jan-1989	3	9	9	888	888
50	MJM	9202854-3	25-set-1928	22-jul-1992	55	29-jun-1984	2	2	9	999	999
51	SPM	9600861-0	08-ago-1926	21-fev-1996	69	19-dez-1995	2	9	1	7	1
52	NZM	9504002-1	22-nov-1931	18-set-1995	63	15-jan-1995	3	9	9	999	999
53	MA	9903981-8	22-mai-1946	24-set-1998	58	24-mai-2004	2	4	2	13	8
54	FH	0402136-3	05-out-1925	08-jun-2004	78	03-jun-2004	1	3	2	9	4
55	EAC	9204123-0	01-nov-1907	20-out-1992	83	29-mai-1991	3	3	0	11	0
56	OTB	0100972-9	30-abr-1921	01-mar-2001	80	11-set-2001	3	4	9	888	888
57	LO	911228-0	12-nov-1909	03-mai-1991	92	04-out-2002	2	2	2	38	4
58	ZAF	003382-0	25-ago-1942	09-ago-2000	63	27-abr-2006	3	9	9	888	888
59	LAS	0104053-7	24-nov-1930	18-set-2001	70	18-set-2001	1	3	1	33	1
60	CLCM	0503434-5	19-jun-1926	19-ago-2005	81	13-mar-2008	3	9	9	888	888
61	VSG	8901764-1	08-fev-1928	07-abr-1989	62	17-set-1990	2	9	9	888	888
62	RSM	8203684-5	05-jun-1923	09-out-1982	58	15-jun-1981	999	9	9	999	999
63	MLM	8003823-9	sem informação	17-out-1980	59	31-mar-1981	3	2	0	13	0
64	MCL	8102626-9	02-nov-1912	21-jul-1981	64	28-jun-1990	2	2	1	5	5
65	CMAS	8403699-9	sem informação	24-set-1984	58	13-set-1984	3	2	1	4	2
66	MISS	8701756-3	07-jan-1937	14-mai-1987	49	02-jun-1987	3	4	0	5	0
67	MISC	0200495-0	17-jan-1948	07-fev-2002	51	26-dez-2000	2	3	1	12	1

n caso	nome	m ccr	ec ccr	tipo hist	ccr	aden	assoc	data ult inf ccr	ult inf ccr	perd vista	ccr	id diag mama	data diag mama	id menarca	menopausa
32	SDGCM	0	0	11	1	1	1	07-abr-2009	1	0	0	53	26-abr-1996	12	1
33	GMV	0	0	1	1	1	1	15-abr-2008	1	0	0	44	02-dez-2001	11	0
34	MOR	0	4	1	1	1	1	21-abr-2008	1	0	0	44	19-abr-2001	13	0
35	MLM	0	4	1	1	0	0	26-abr-2008	1	0	0	43	15-abr-2002	15	1
36	WCC	0	1	11	1	1	1	29-mai-2008	1	0	0	33	23-nov-2003	11	0
37	MAAB	0	999	1	1	1	1	25-mar-2008	1	0	0	66	15-nov-1993	13	1
38	AH	0	2	1	1	1	1	11-set-2008	1	0	0	69	15-abr-2002	13	1
39	YBV	0	0	11	1	1	1	12-abr-2008	1	0	0	63	24-fev-2003	11	1
40	MCO	0	0	11	1	1	1	18-dez-2006	3	0	0	72	11-jun-2004	15	1
41	MTMD	0	6	1	1	0	0	21-dez-2004	1	1	1	62	28-set-1999	13	1
42	GMV	0	0	11	1	1	1	27-abr-2007	1	1	1	46	05-jan-1999	13	0
43	NAS	1	7	1	0	0	0	21-abr-1987	3	0	0	39	17-set-1986	10	0
44	TH	0	2	1	1	0	0	15-set-2007	1	1	1	88	02-fev-1999	13	1
45	MCG	0	0	11	1	1	1	30-abr-1995	3	0	0	64	07-dez-1989	13	1
46	MRM	0	999	1	1	1	1	04-jan-1992	3	0	0	41	10-set-1979	14	0
47	DM	0	5	1	0	0	0	15-nov-1993	3	0	0	64	24-dez-1985	12	1
48	MCNF	0	0	11	1	1	1	12-mai-1999	1	1	1	81	13-mai-1995	13	1
49	EDM	999	999	7	0	0	0	06-mar-1999	3	0	0	83	15-jun-1988	999	999
50	MJM	0	999	1	1	1	1	03-abr-1998	3	0	0	56	20-abr-1985	14	1
51	SPM	9	999	1	999	999	999	03-abr-2002	1	1	1	63	15-jun-1989	999	1
52	NZM	9	999	1	1	1	1	17-mai-1996	3	0	0	54	15-jun-1986	999	999
53	MA	2	7	1	0	0	0	05-mai-2006	3	0	0	51	15-mai-1998	999	999
54	FH	0	6	9	0	0	0	23-jul-2007	3	0	0	68	15-jun-1994	999	999
55	EAC	0	2	1	0	0	0	13-abr-1999	4	0	0	85	09-jun-1993	999	1
56	OTB	1	7	2	1	1	1	06-mar-2007	3	0	0	79	15-set-2000	999	1
57	LO	0	6	1	1	1	1	30-mar-2006	3	0	0	62	03-mai-1991	9	1
58	ZAF	2	7	1	1	1	1	25-abr-2006	3	0	0	43	06-fev-1986	999	999
59	LAS	0	5	1	1	0	0	02-out-2006	1	1	1	63	15-jun-1994	999	1
60	CLCM	2	7	13	0	0	0	28-abr-2008	3	1	1	79	15-abr-2005	15	1
61	VSG	1	7	2	0	0	0	15-out-1990	3	0	0	61	07-abr-1989	16	1
62	RSM	9	999	999	999	999	999	17-jan-1984	3	0	0	56	15-jun-1979	999	999
63	MLM	0	1	1	0	0	0	27-abr-1981	3	0	0	59	04-nov-1980	12	1
64	MCL	0	4	1	1	1	1	14-abr-1991	3	0	0	68	20-jul-1981	999	1
65	CMAS	0	4	1	0	0	0	03-set-1985	3	0	0	58	20-out-1984	13	1
66	MISS	1	7	1	0	0	0	14-abr-1989	3	0	0	46	15-jun-1983	18	1
67	MISC	0	5	1	0	0	0	07-mar-2003	3	0	0	45	15-jun-1993	999	999

[illegible]

n caso	nome	trh	meses trh	has	dm	fumo	anos fumo	num cig dia	alcohol	obesidade	imc	peso kg	alt m	loc tum mama	t mama	n mama
32	SDGCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.13	62.00	1.54	4	1	1
33	GMV	0	0	0	0	1	999	999	0	0	23.66	62.00	1.82	1	2	1
34	MOR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20.70	53.00	1.60	1	1	0
35	MLM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23.52	64.00	1.65	2	2	1
36	WCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24.52	65.00	1.83	2	1	1
37	MAAB	999	999	1	0	0	0	0	0	1	30.98	66.00	1.46	2	0	0
38	AH	0	0	1	0	0	0	0	0	0	20.73	51.00	1.57	1	1	0
39	YBV	1	72	1	0	0	0	0	0	1	30.53	80.00	1.82	2	2	0
40	MCO	1	24	1	1	0	0	0	0	0	26.90	67.00	1.58	2	2	2
41	MTMD	1	24	0	0	1	45	40	0	0	22.02	57.70	1.62	4	1	0
42	GMV	0	0	0	0	999	999	999	999	0	24.26	66.00	1.65	1	1	0
43	NAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20.48	51.00	1.58	2	4	3
44	TH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23.43	60.00	1.60	2	1	2
45	MCG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26.75	61.00	1.51	1	4	2
46	MRMI	0	0	0	0	0	0	0	0	999	999.00	999.00	999.00	1	2	1
47	DM	1	156	0	0	0	0	0	0	0	25.60	63.00	1.60	1	1	0
48	MCNF	1	999	0	0	0	0	0	0	0	23.28	51.00	1.48	4	0	9
49	EDMI	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999.00	999.00	999.00	999	999	999
50	MJM	999	999	0	0	0	0	0	0	1	31.25	75.00	1.55	1	9	9
51	SPM	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999.00	999.00	999.00	999	9	9
52	NZM	999	999	1	0	0	0	0	0	0	25.78	58.00	1.50	2	9	9
53	MA	999	999	1	0	0	0	0	0	0	25.39	65.00	1.60	1	0	9
54	FH	999	999	1	1	1	999	999	0	0	25.00	60.00	1.55	2	9	9
55	EAC	999	999	1	0	0	0	0	0	0	18.14	43.00	1.54	1	2	0
56	OTB	999	999	1	1	0	0	0	0	0	21.51	49.70	1.52	1	9	9
57	LO	999	999	1	0	1	999	999	0	999	999.00	999.00	999.00	2	3	0
58	ZAF	999	999	1	1	0	0	0	0	0	25.00	66.50	1.63	2	2	1
59	LAS	999	999	0	0	1	20	20	0	0	25.77	58.00	1.50	999	9	9
60	CLCM	999	999	1	0	0	0	0	0	0	26.10	65.00	1.58	2	2	2
61	VSG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	999.00	999.00	999.00	2	4	0
62	RSM	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999.00	999.00	999.00	999	9	9
63	MLM	999	999	0	0	0	0	0	0	999	999.00	999.00	999.00	2	4	3
64	MCL	999	999	0	0	0	0	0	0	999	999.00	999.00	999.00	2	4	2
65	CMAAS	999	999	0	0	0	0	0	0	999	999.00	999.00	999.00	1	4	2
66	MISS	999	999	0	0	0	0	0	0	0	17.85	35.00	1.40	1	9	9
67	MISC	999	999	0	0	0	0	0	0	0	25.57	75.00	1.85	1	9	9

n caso	nome	lfn tot mama	lfn pos mama	m mama	ec mama	tipo hist mama	RE	RP	dat ult inf mama	ult inf mama	perd vista mama
32	SDGCM	35	3	0	2	2	1	1	07-abr-2009	1	0
33	GMV	42	1	0	3	2	2	2	15-abr-2008	1	0
34	MOR	30	0	0	1	2	2	2	21-ago-2008	1	0
35	MLM	19	1	0	3	2	2	2	26-ago-2008	1	0
36	WCC	4	1	0	2	2	2	2	29-mai-2008	1	0
37	MAAB	20	0	0	0	1	999	999	25-mar-2008	1	0
38	AH	31	0	0	1	2	2	999	11-set-2008	1	0
39	YBV	2	0	0	2	2	2	2	12-ago-2008	1	0
40	MCO	16	6	0	4	2	2	2	18-dez-2006	3	0
41	MTMD	23	0	0	1	3	999	999	21-dez-2004	1	1
42	GCMV	18	0	0	1	9	1	1	27-ago-2007	1	1
43	NAS	25	25	0	6	2	0	0	21-abr-1987	3	0
44	TH	40	5	0	4	2	2	1	15-set-2007	1	1
45	MCG	888	888	2	6	2	999	999	30-ago-1999	3	0
46	MRM	30	0	0	3	2	0	0	04-jan-1992	3	0
47	DM	12	0	0	1	2	0	0	15-nov-1993	3	0
48	MCNF	888	888	0	0	1	2	1	12-mai-1999	1	0
49	EDM	999	999	9	999	4	999	999	06-mai-1989	3	0
50	MJM	999	999	9	999	2	999	999	03-abr-1998	3	0
51	SPM	999	999	9	999	999	999	999	03-abr-2002	1	1
52	NZM	999	999	0	999	999	999	999	17-mai-1996	3	0
53	MA	999	999	0	0	1	999	999	05-mai-2006	3	0
54	FH	999	999	9	999	999	999	999	23-jul-2007	3	0
55	EAC	14	0	0	2	2	0	0	13-ago-1999	4	0
56	OTB	888	888	9	999	3	2	2	06-mar-2002	3	0
57	LO	20	0	0	3	2	999	999	30-mar-2006	3	0
58	ZAF	45	2	0	3	2	999	999	25-ago-2006	3	0
59	LAS	999	999	9	999	999	999	999	02-out-2006	1	1
60	CLCM	21	6	1	7	6	2	2	28-abr-2008	3	0
61	VSG	14	0	0	5	2	999	999	15-jan-1990	3	0
62	ISM	999	999	9	999	999	999	999	17-jan-1984	3	0
63	MLM	25	25	0	6	2	999	999	27-abr-1981	3	0
64	MCL	21	3	0	5	2	0	0	14-ago-1991	3	0
65	CMAS	21	6	0	5	2	999	999	03-set-1985	3	0
66	MISS	999	999	9	999	999	999	999	14-ago-1989	3	0
67	MISC	999	999	9	999	999	999	999	17-mar-2003	3	0

n caso	nome	rg	data nasc	data adm	id diag ccr	data diag ccr	loc tum ccr	t ccr	n ccr	ln tot ccr	ln pos ccr
68	JCR	0303631-6	11-dez-1917	03-set-2003	85	28-jul-2003	2	3	0	21	0
69	ESA	951613-0	01-abr-1949	10-abr-1995	46	30-nov-1995	1	4	0	47	0
70	TRA	0501301-1	26-set-1938	04-abr-2005	66	16-mar-2005	2	4	0	39	0
71	VEP	0804951-0	12-mai-1944	27-nov-2006	62	13-dez-2006	1	3	2	26	5
72	ACB	0403333-7	19-dez-1916	07-out-2004	87	20-ago-2004	3	3	0	2	0
73	BREC	9903289-9	18-mar-1938	30-jul-1999	68	28-set-2006	1	3	1	31	3
74	HI	9500148-4	28-jun-1920	02-jan-1995	82	19-dez-2002	2	1	0	4	0
75	MLB	0503992-4	01-out-1950	27-set-2005	57	16-out-2007	2	3	2	37	6
76	EHBC	8904818-0	11-nov-1943	13-jan-2001	53	15-out-1997	3	9	9	999	999
77	MIMF	01038101-9	03-jun-1935	23-jun-2005	62	19-fev-1998	3	2	0	14	0
78	WSV	9505249-6	04-fev-1940	07-dez-1995	61	06-jan-2002	2	0	9	888	888
79	EMTL	0400484-1	01-nov-1950	04-fev-2004	55	05-abr-2006	2	0	9	888	888
80	MEAFF	0400402-7	02-mar-1929	29-jan-2004	73	16-dez-2008	2	0	9	888	888
81	STP	0705677-0	12-ago-1953	28-mai-2008	55	01-set-2008	2	0	9	888	888
82	STL	0303943-9	25-jun-1946	23-set-2003	54	15-jun-2000	2	9	9	999	999
83	LM	7302888-3	16-mar-1926	27-ago-1973	53	15-jan-1980	3	9	9	999	999
84	ECC	9405431-2	13-dez-1947	24-nov-1994	47	24-nov-1994	3	4	1	23	1
85	LA	9704281-1	14-set-1934	03-nov-1997	65	12-jul-2000	2	3	0	12	0
86	OLSC	0504567-3	10-dez-1947	05-nov-2005	57	05-nov-2005	2	3	0	18	0
87	ES	8103112-2	11-abr-1924	31-ago-1981	57	15-jun-1981	3	9	9	999	999
88	ASL	0102740-9	16-nov-1936	26-jun-2001	60	15-jun-1997	2	2	1	999	999
89	ZPG	0500704-6	10-jan-1939	25-fev-2005	66	25-fev-2005	2	3	0	37	0
90	JEBG	0204476-5	26-jun-1942	23-out-2002	65	11-set-2007	1	3	2	41	8
91	MJM	9902809-3	29-set-1925	07-fev-2006	74	13-out-1999	3	3	0	6	0
92	VMFR	9505415-4	27-jan-1933	20-dez-1995	62	20-dez-1995	2	2	0	8	0
93	JM	931872-0	22-set-1927	23-abr-1993	59	30-jan-1987	3	2	0	25	0
94	MW	8904603-0	05-jan-1922	01-set-1999	59	19-mar-1981	2	9	9	999	999
95	MIGC	8902483-4	12-set-1926	12-mai-1981	55	25-mai-1981	2	3	1	15	1
96	EFC	8903279-9	28-fev-1921	23-jun-1989	64	30-nov-1985	3	3	1	8	2
97	OR	8903964-5	15-dez-1930	04-ago-1989	58	26-jun-1989	2	3	1	2	2
98	ECN	8804834-9	30-abr-1917	25-jan-1985	67	25-jan-1985	2	3	0	21	0
99	FNSL	97065-9	10-jan-1962	20-fev-1997	35	20-fev-1997	1	3	1	27	2

n caso	nome	m ccr	ec ccr	tipo hist ccr	aden assoc	data ult inf ccr	ult inf ccr	perd vista ccr	id diag mama	data diag mama	id menarca	menopausa
68	JCR	0	2	1	0	01-jun-2006	4	0	52	15-jun-1970	999	999
69	ESA	0	3	1	1	15-jan-1995	3	0	46	03-abr-1995	999	1
70	TRA	0	3	2	0	12-mar-2007	1	0	66	12-jul-2005	999	999
71	VEP	0	6	1	1	31-mar-2008	1	0	56	15-jun-2000	999	999
72	ACB	0	2	1	0	03-abr-2008	2	0	87	01-set-2004	999	1
73	BREC	0	5	2	1	18-mar-2008	1	0	61	30-jul-1999	999	1
74	HI	0	1	1	1	26-mai-2007	1	1	74	02-jan-1995	15	1
75	MLB	0	6	1	0	11-abr-2008	1	0	54	15-jan-2005	999	999
76	EHBC	9	999	999	999	15-out-2008	2	0	45	15-ago-1989	15	1
77	MIMF	0	1	1	1	03-out-2008	1	0	66	31-ago-2001	12	1
78	WSV	9	0	2	1	09-out-2008	1	0	53	15-mai-1983	999	999
79	EMTL	0	0	11	1	08-abr-2008	1	0	53	11-mar-2004	999	999
80	MEAFF	0	0	1	1	18-set-2008	1	0	74	25-fev-2004	999	999
81	STP	0	0	1	1	30-set-2008	1	0	42	15-jun-1996	999	999
82	STL	0	999	999	999	15-fev-2007	1	0	56	15-jun-2002	999	999
83	LM	9	999	999	999	19-set-2008	1	0	47	27-ago-1973	14	0
84	ECC	0	5	1	0	26-fev-2008	1	0	35	17-fev-1983	10	1
85	LA	0	2	1	0	02-fev-2005	1	1	60	03-nov-1994	14	1
86	OLSC	0	2	1	1	18-jun-2008	1	0	46	15-jun-1994	13	1
87	ES	9	999	999	999	31-mar-2008	1	0	55	15-jun-1979	999	999
88	ASL	0	4	1	1	12-dez-2000	1	0	64	15-abr-2001	13	1
89	ZPG	0	2	2	1	24-abr-2008	1	0	48	15-jun-1987	999	999
90	JEGB	0	6	2	1	14-mai-2008	1	0	57	06-jul-1999	14	1
91	MJM	0	2	1	0	16-nov-2007	1	0	49	15-jun-1974	999	999
92	VMFR	0	1	1	1	15-dez-1999	1	1	66	02-set-1999	999	1
93	JM	0	1	12	0	02-out-1994	3	0	58	15-ago-1986	999	999
94	MW	9	999	1	0	22-fev-2002	1	1	67	14-ago-1989	11	1
95	MIGC	0	5	1	0	20-set-1951	2	1	60	13-fev-1987	999	999
96	EFC	0	5	1	1	18-fev-1990	2	1	68	23-jun-1989	15	1
97	OR	0	5	1	0	30-mar-1990	1	1	49	15-nov-1980	999	999
98	ECN	0	2	1	0	07-mar-1989	1	1	77	03-nov-1988	999	1
99	FNSL	0	5	1	0	21-out-1997	3	0	31	15-jun-1993	999	999

n caso	nome	id menopausa	gestações	partos	id parto	abortos	num abortos	amamentacao	amament tempo meses	acho	meses acho
68	JCR	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
69	ESA	40	6	5	25	1	1	1	3	999	999
70	TRA	999	10	9	999	1	1	1	54	999	999
71	VEP	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
72	ACB	999	999	999	999	999	999	999	999	0	0
73	BREC	999	4	4	999	0	0	0	0	0	0
74	HI	51	3	3	36	0	0	999	999	999	999
75	MLB	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
76	EHBC	46	2	2	38	0	0	1	4	0	0
77	MIMF	49	1	1	22	0	0	0	0	0	0
78	WSV	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
79	EMTL	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
80	MEAFF	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
81	STP	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
82	STL	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
83	LM	0	2	2	999	0	0	1	6	999	999
84	ECC	42	3	1	35	1	2	0	0	1	12
85	LA	49	4	3	28	1	1	1	72	999	999
86	OLSC	33	6	6	17	0	0	1	999	0	0
87	ES	999	2	999	999	999	999	999	999	0	0
88	ASL	53	3	2	20	1	1	1	4	1	48
89	ZPG	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
90	JGB	52	2	2	30	0	0	0	0	999	999
91	MJM	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
92	VMFR	47	4	4	999	0	0	999	999	999	999
93	JM	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
94	MW	39	5	3	23	1	2	1	20	0	0
95	MIGC	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
96	EFC	59	12	12	23	0	0	1	54	0	0
97	OR	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
98	ECN	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999
99	FNSL	999	2	2	999	0	0	0	0	0	0

n caso	nome	trh	meses trh	has	dm	fumo	anos fumo	num cig dia	alcohol	obesidade	imc	peso kg	alt m	loc tum mama	t mama	n mama
68	JCR	999	999	1	1	0	0	0	0	0	24,77	55,00	1,49	2	9	9
69	ESA	999	999	999	0	0	0	0	0	0	25,67	57,00	1,49	1	1	0
70	TRA	0	0	1	1	0	0	0	0	0	22,36	51,00	1,51	1	3	0
71	VEP	999	999	1	0	0	0	0	0	0	19,44	45,50	1,53	2	1	0
72	ACB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23,58	57,30	1,56	2	1	0
73	BREC	0	0	0	0	1	999	999	0	1	30,07	77,00	1,60	1	1	1
74	HI	999	999	1	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	2	2	0
75	MLB	999	999	1	0	0	0	0	0	0	24,72	68,00	1,66	3	2	0
76	EHBC	0	0	0	0	1	15	8	0	0	24,88	53,00	1,46	2	3	2
77	MIMF	1	999	1	0	0	0	0	0	0	27,08	65,00	1,55	2	3	1
78	WSV	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	2	2	0
79	EMTL	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	1	1	1
80	MEAFF	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	1	1	1
81	STP	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	999	2	0
82	STL	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	999	9	9
83	LM	1	999	999	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	1	9	1
84	ECC	0	0	999	0	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	1	2	0
85	LA	999	999	0	0	1	40	20	0	0	24,13	60,10	1,58	1	1	0
86	OLSC	0	0	1	0	0	0	0	0	999	999,00	999,00	999,00	2	2	1
87	ES	0	0	1	0	0	0	0	0	0	27,04	53,00	1,40	2	9	9
88	ASL	1	108	0	0	0	0	0	0	0	24,21	62,00	1,60	1	1	0
89	ZPG	999	999	1	1	0	0	0	0	1	31,11	70,00	1,50	2	9	9
90	JEBG	0	0	1	0	0	0	0	0	1	32,81	84,00	1,60	2	2	0
91	MJM	999	999	1	0	0	0	0	0	0	23,04	56,00	1,56	2	9	9
92	VMFR	999	999	0	0	0	0	0	0	1	38,06	110,00	1,70	2	4	1
93	JM	999	999	999	999	1	10	999	0	999	999,00	57,00	999,00	2	1	1
94	MW	0	0	1	0	0	0	0	0	0	22,36	53,00	1,54	4	2	0
95	MIGC	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	2	3	3
96	EFC	999	999	1	0	0	0	0	0	0	999,00	999,00	999,00	1	4	9
97	OR	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	2	9	9
98	ECN	999	999	999	999	999	999	999	999	999	999,00	999,00	999,00	1	1	0
99	FNSL	0	0	999	999	1	10	20	0	0	24,00	54,00	1,50	2	9	9

n caso	nome	lfn tot mama	lfn pos mama	m mama	ec mama	tipo hist mama	RE	RP	dat ult inf mama	ult inf mama	perd vista mama
68	JCR	999	999	9	999	999	999	999	01-jun-2006	4	0
69	ESA	28	0	0	1	2	1	1	15-jan-1999	3	0
70	TRA	10	0	0	3	2	2	2	12-mar-2007	1	0
71	VEP	20	0	0	1	999	999	999	31-mar-2008	1	0
72	ACB	10	0	0	1	2	999	999	09-abr-2008	2	0
73	BREC	25	2	0	2	2	2	1	18-mar-2008	1	0
74	HI	20	0	0	2	2	999	999	28-mai-2007	1	1
75	MLB	14	8	0	2	2	2	2	24-jul-2007	1	0
76	EHBC	33	14	0	4	2	2	2	15-out-2008	2	0
77	MMF	31	29	0	4	2	2	2	03-out-2008	1	0
78	WSV	17	0	0	2	2	999	999	09-out-2008	1	0
79	EMTL	48	2	0	2	2	2	2	08-abr-2008	1	0
80	MEAFF	18	1	0	2	9	2	2	18-set-2008	1	0
81	STP	999	999	0	2	999	999	999	30-set-2008	1	0
82	STL	999	999	9	999	999	999	999	15-fev-2007	1	0
83	LM	8	4	0	999	2	2	2	19-set-2008	1	0
84	ECC	24	0	0	2	2	1	2	20-jul-2002	1	0
85	LA	23	0	0	1	2	2	2	02-fev-2005	1	1
86	OLSC	22	4	0	3	2	2	2	18-jun-2008	1	0
87	ES	999	999	9	999	999	999	999	31-mar-2008	1	0
88	ASL	37	0	0	1	2	1	1	29-mar-2007	1	0
89	ZPG	999	999	9	999	999	999	999	24-abr-2008	1	0
90	JEGB	26	0	0	2	2	999	999	14-mai-2008	1	0
91	MJM	999	999	9	999	999	999	999	16-nov-2007	1	0
92	VMFR	54	14	0	5	3	2	2	15-dez-1999	1	1
93	JM	30	2	0	4	2	999	999	02-out-1994	3	0
94	MW	20	0	0	2	9	999	999	22-fev-2005	1	1
95	MIGC	39	37	0	6	2	999	999	20-set-1991	2	1
96	EFC	888	888	1	7	2	999	999	18-fev-1990	2	1
97	OR	999	999	9	999	999	999	999	30-mar-1990	1	1
98	ECN	16	0	0	1	6	0	0	07-mar-1989	1	1
99	FNSL	999	999	9	999	999	999	999	21-out-1997	3	1

Anexo 4 - Estadiamento Clínico do Câncer de Mama

TNM - Classificação Clínica – Mama

Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	<= 2 cm
T1mic	<= 0,1 cm
T1a	> 0,1 cm até 0,5 cm
T1b	> 0,5 cm até 1 cm
T1c	> 1 cm até 2 cm
T2	> 2 cm até 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Parede torácica/pele
T4a	Parede torácica
T4b	Edema / ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites
T4c	Ambos T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
N1	Linfonodos axilares móveis
pN1mi	Micrometástase, > 0,2 mm, <= 2 mm
pN1a	1-3 linfonodos axilares
pN1b	Linfonodos mamários
	Internos com metástase
	Microscópica por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente
pN1c	1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente
N2a	Linfonodos axilares fixos
pN2a	4-9 linfonodos axilares
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes
pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares
N3a	Linfonodos infra-claviculares
pN3a	>= 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares
pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou >3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente
N3c	Linfonodos supra-claviculares
pN3c	Linfonodos supraclaviculares

Agrupamento por Estádios Clínicos, Câncer de Mama

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1 ¹	N0	M0
Estádio IIA	T0	N1	M0
	T1 ¹	N1 ¹	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0	N2	M0
	T1 ¹	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Nota: 1. T1 inclui o T1mic.			

Anexo 5 - Estadiamento Clínico do Câncer Colorretal

TNM - Classificação Clínica – Cólon e Reto

T - Tumor Primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intra-epitelial ou invasão da lâmina própria ¹
T1	Tumor que invade a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria
T3	Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos ou periretais, não peritonizados
T4	Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral
N- Linfonodos Regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
M - Metástase à Distância	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

Agrupamento por estádios clínicos, Câncer Colorretal.

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
Estádio IIB	T4	N0	M0
Estádio IIIA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio IIIB	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Anexo 6 - Índice de Massa Corpórea

Classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC.

IMC (kg/m ²)	Classificação
<16	Desnutrição severa
16 a 16,9	Desnutrição moderada
17 a 18,4	Desnutrição leve
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
>= 40	Obesidade grau III

Fonte: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

Anexo 7 - Tabelas de Cálculo Risco para Câncer de Mama Hereditário – Modelo de Tyrer - Cuzick

Paciente 15 - ACC - RGH 95.02440-9

Woman's age is 70 years.

Age at menarche was 14 years.

Age at first birth was 21 years.

Age at menopause was 50 years.

Height is 1.46 m.

Weight is 55.5 kg.

Woman has never used HRT.

Risk after 10 years is 4.33%.

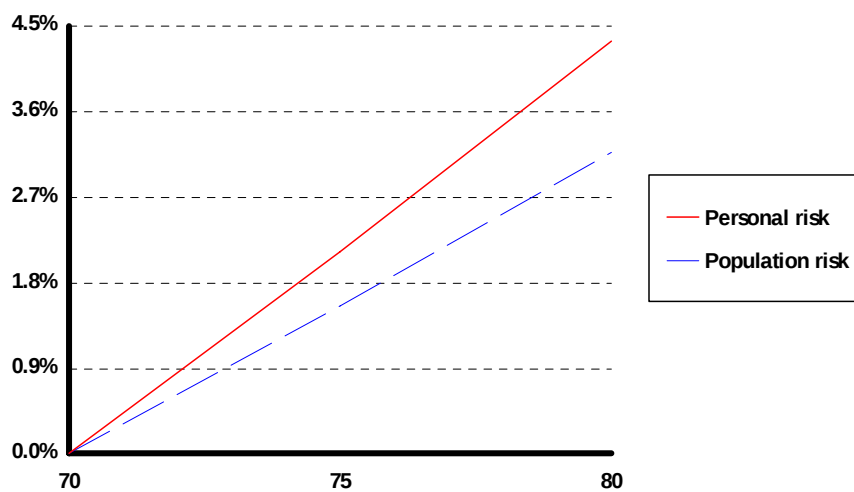
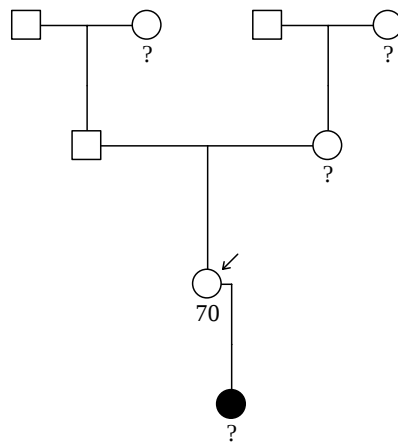
10 year population risk is 3.164%.

Lifetime risk is 4.33%.

Lifetime population risk is 3.164%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.096%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.036%.



Paciente 16 - IFA - RGH 05.045304

Woman's age is 56 years.

Age at menarche was 12 years.

Age at first birth was 22 years.

Age at menopause was 49 years.

Height is 1.58 m.

Weight is 78 kg.

Woman used HRT 0 years ago, for a period of 3 years.

Risk after 10 years is 5.019%.

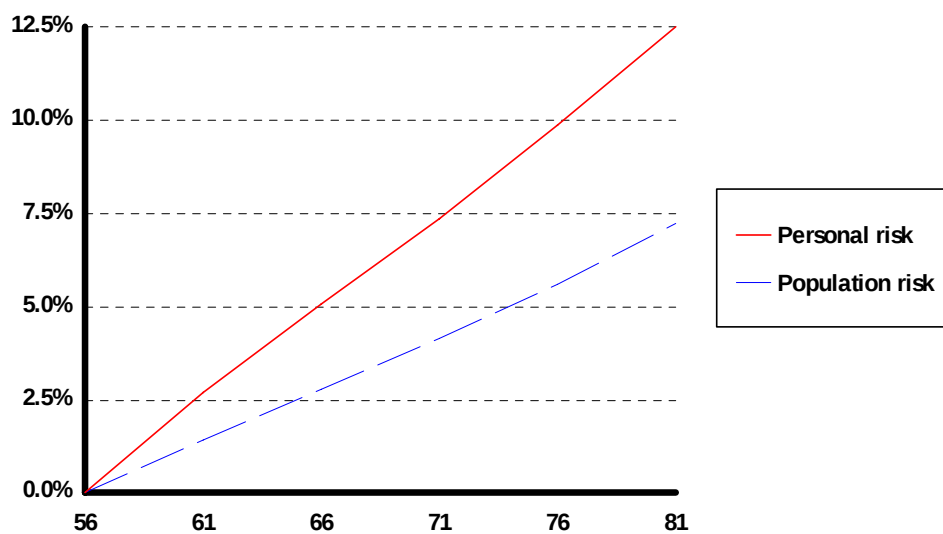
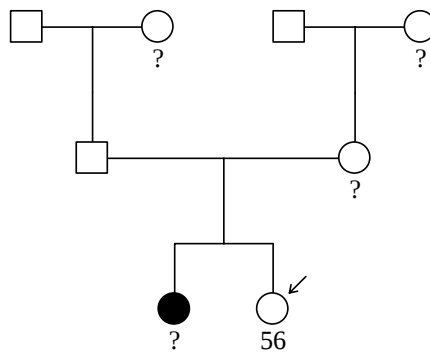
10 year population risk is 2.745%.

Lifetime risk is 11.93%.

Lifetime population risk is 6.844%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.109%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.129%.



Paciente 64 - MCL - RGH 81.02626-9

Woman's age is 68 years.

Age at menarche is unknown.

Age at first child is unknown.

Age at menopause is unknown.

Height is unknown.

Weight is unknown.

Woman has been using HRT for 0 years.

Risk after 10 years is 5.173%.

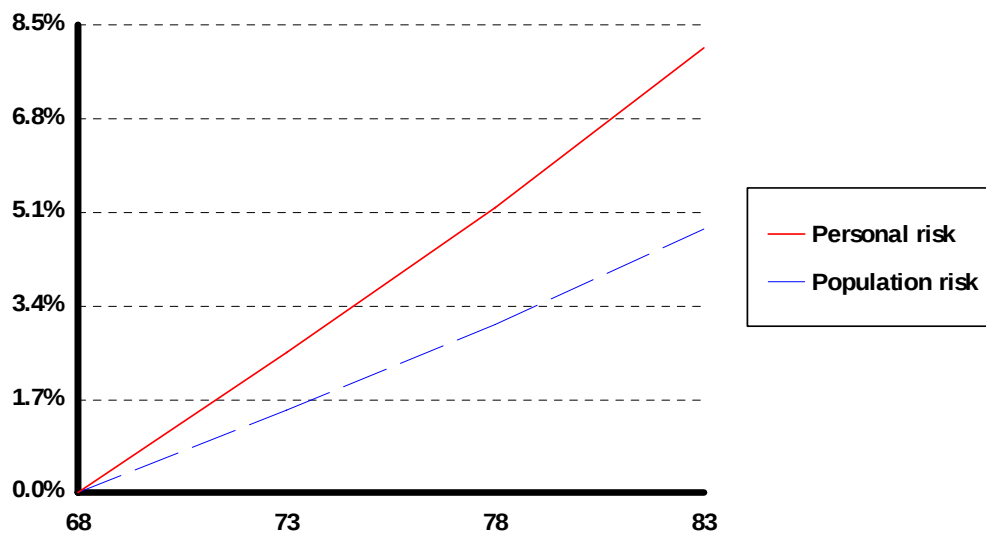
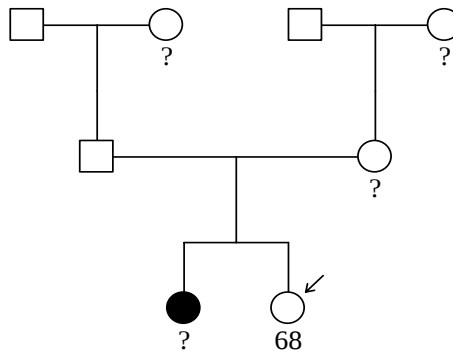
10 year population risk is 3.044%.

Lifetime risk is 6.295%.

Lifetime population risk is 3.712%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.048%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.045%.



Paciente 75 - MLB - RGH 05.03992-4

Woman's age is 54 years.

Age at menarche is unknown.

No information about childbirth.

Age at menopause is unknown.

Height is 1.66 m.

Weight is 68 kg.

Woman has been using HRT for 0 years.

Risk after 10 years is 4.933%.

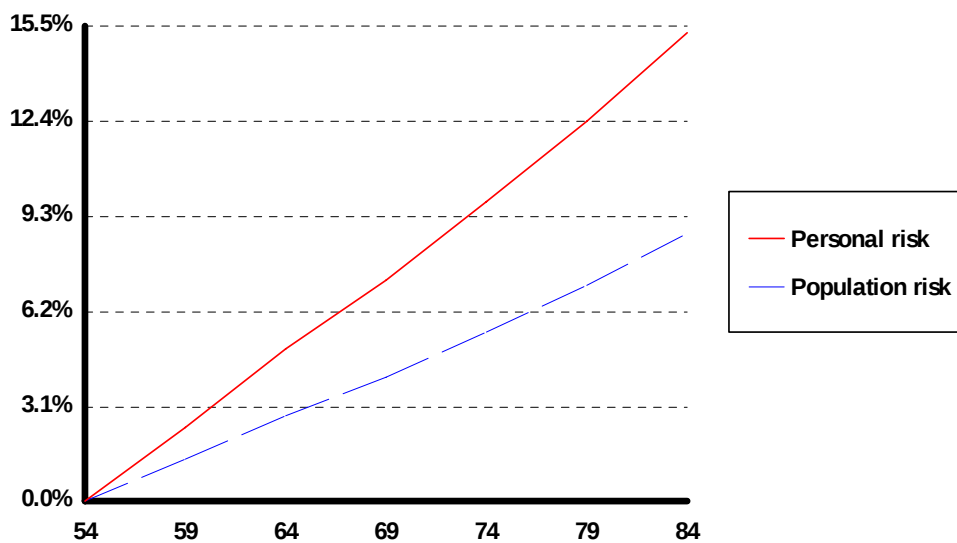
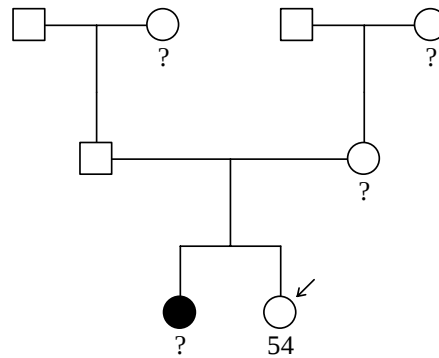
10 year population risk is 2.755%.

Lifetime risk is 12.94%.

Lifetime population risk is 7.337%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.126%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.138%.



Paciente 81 - STP - RGH 07.05677-0

Woman's age is 42 years.

Age at menarche is unknown.

No information about childbirth.

Person is premenopausal.

Height is unknown.

Weight is unknown.

Woman has never used HRT.

Risk after 10 years is 5.525%.

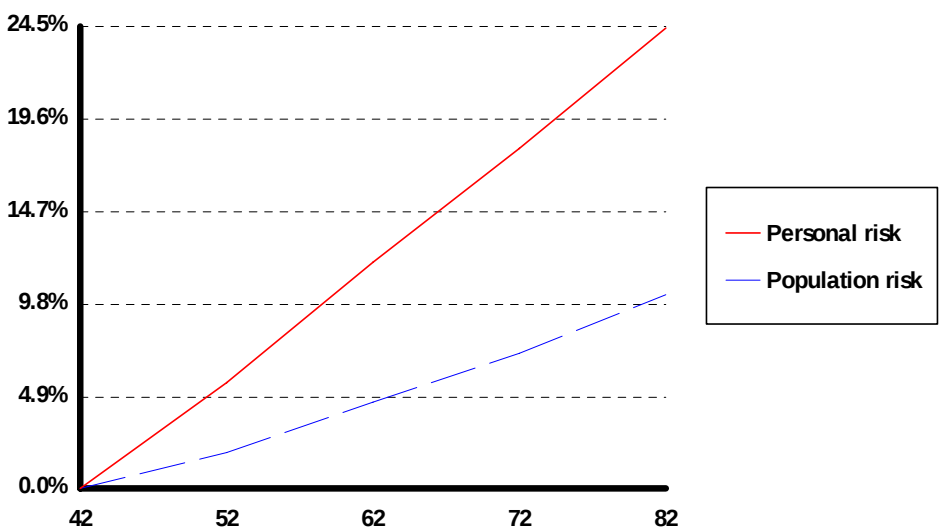
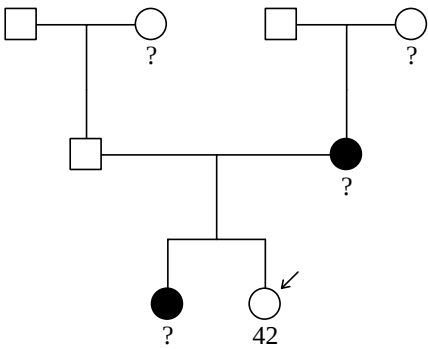
10 year population risk is 1.875%.

Lifetime risk is 22.99%.

Lifetime population risk is 9.531%.

Probability of a BRCA1 gene is 1.876%.

Probability of a BRCA2 gene is 1.929%.



Paciente 85 - LA - RGH 97.04281-1

Woman's age is 60 years.

Age at menarche was 14 years.

Age at first birth was 28 years.

Age at menopause was 49 years.

Height is 1.58 m.

Weight is 60 kg.

Woman has been using HRT for 0 years.

Risk after 10 years is 4.684%.

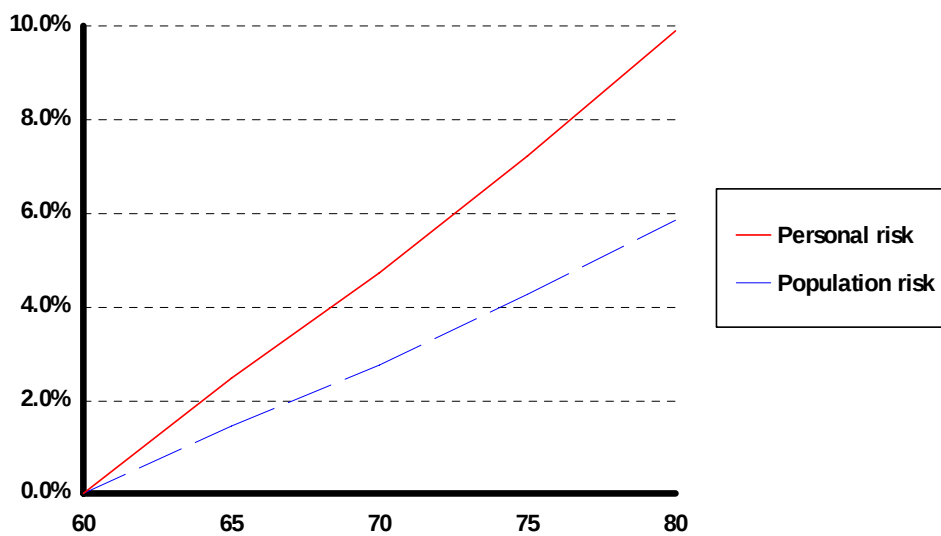
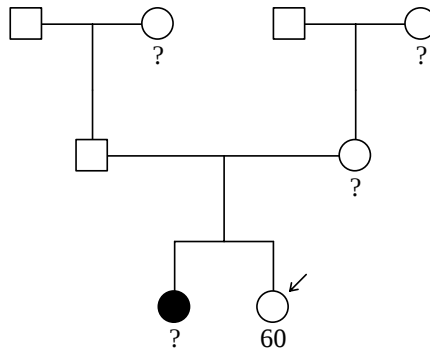
10 year population risk is 2.743%.

Lifetime risk is 9.865%.

Lifetime population risk is 5.82%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.07%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.09%.



Paciente 94 - MW - RGH 89.04603-0

Woman's age is 67 years.

Age at menarche was 11 years.

Age at first birth was 23 years.

Age at menopause was 39 years.

Height is 1.54 m.

Weight is 53 kg.

Woman has never used HRT.

Risk after 10 years is 3.472%.

10 year population risk is 2.983%.

Lifetime risk is 4.614%.

Lifetime population risk is 3.964%.

Probability of a BRCA1 gene is 0.05%.

Probability of a BRCA2 gene is 0.052%.

