



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA



ESTIMAÇÃO DA PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO ATRAVÉS DA HISTÓRIA FAMILIAR

Autor: Silvana Schneider
Orientador: Professora Dra. Suzi Alves Camey

Porto Alegre, 13 de Dezembro de 2010.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática
Departamento de Estatística

ESTIMAÇÃO DA PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO ATRAVÉS
DA HISTÓRIA FAMILIAR

Autor: Silvana Schneider

Monografia apresentada para obtenção
do grau de Bacharel em Estatística.

Banca Examinadora: Vanessa Leotti Torman
Professora Dra. Suzi Alves Camey (orientadora)

Porto Alegre, 13 de Dezembro de 2010.

Dedico este trabalho a Jesus, por me amar tanto; que apesar de ser Rei, viveu como servo, humilhou-Se, sofreu, morreu por mim e por todos naquela cruz.

*“Para tudo há uma ocasião certa;
há um tempo certo para cada propósito debaixo do céu:
tempo de nascer e tempo de morrer,
tempo de plantar e tempo de colher o que se plantou”.*
Eclesiastes 3.1-2

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer a Deus pela minha vida; por haver um propósito na minha vida em Porto Alegre.

A Jesus Cristo, pelo amor *ágape*.

A minha família, a qual tenho uma gratidão especial; que apesar da distância, sempre esteve em meu coração. A minha irmã, Roberta, por todo o cuidado e preocupação comigo e com meus pais. A minha mãe, Irene, pelo amor incondicional demonstrado através de seus atos; pelo seu exemplo de mãe, mulher e profissional. Ao meu pai, Orlando, pelo amor absoluto, pelo seu exemplo de honestidade e humildade, sobre o qual posso dizer que até o seu silêncio me ensina.

À professora Suzi, por ter aceitado orientar-me neste trabalho. Por toda paciência durante as horas de orientação, por me ensinar com simplicidade e humildade; pela bolsa de iniciação, a qual foi um grande meio para que eu desenvolvesse minha aprendizagem; e também pelo seu exemplo de profissionalismo e ética.

À professora Patrícia Asthon-Prolla, pela bolsa de iniciação e pelo exemplo de dedicação e simplicidade. À Juliana Giacomizzi e à Patrícia Koehler, por terem me acompanhado no decorrer deste estudo e terem me auxiliado em meus momentos de dúvida.

A todos os professores do departamento de estatística, pelo ensino de qualidade.

À professora Vanessa, por ter aceitado ser banca deste trabalho, e pelo seu exemplo de profissionalismo.

Às colegas, Fernanda, Marina, Cristiane e Daniela, pelas tardes de estudo e companheirismo durante a graduação.

Aos amigos e irmãos em Cristo da CEU – Casa do Estudante Universitário da UFRGS, principalmente à amiga Diésica, por todos os momentos de descontração e companheirismo. À Carol e à Leoni, pela ajuda na revisão ortográfica destas páginas.

Aos irmãos em Cristo de Canoas, por terem me acolhido, principalmente a família Zils, por terem me ensinado o Evangelho não só através da Palavra, mas também através de suas vidas. Às amigas Michele, Flávia e, principalmente, Aline Zils, por terem me mostrado O caminho.

Resumo

As mutações em genes são necessárias para gerar diversidade, porém muitas estão associadas a doenças genéticas herdadas, e as que ocorrem em células somáticas são fontes de muitos cânceres humanos (Griffiths, 2008). Em 2007 foram listadas um pouco mais de 3.900 doenças com padrões mendelianos de herança, sendo que 85% delas são conhecidas por serem causadas por mutações em mais de 1.990 genes (Nussbaum, 2008). A presença de mutações nesses genes proporciona um aumento do número de casos da doença em síndromes específicas e em grupos de fenótipos (Chen, 2004), e, sabe-se que a característica singular da doença genética é sua tendência a recorrer dentro das famílias (Griffiths, 2008). Portanto, diante do que foi exposto, somado ao custo elevado do teste genético para as mutações germinativas (por exemplo, para o gene BRCA1 é de R\$ 7.600, Fleury Medicina e Saúde, 2010), existe a necessidade de se obter a probabilidade de mutação através da história familiar do probando (Parmigiani, 1998). A probabilidade inicial de um indivíduo ser portador da mutação no gene em estudo é a estimativa da frequência populacional da mutação no gene. Aplicando-se a fórmula de Bayes e o teorema da probabilidade total à história familiar do indivíduo, a probabilidade dele possuir mutação dado a sua história familiar pode ser obtida. Foram criadas funções em linguagem de programação R para que essa probabilidade pudesse ser calculada. A motivação deste trabalho foi poder calcular a probabilidade de mutação dos genes que estão mais associados ao Câncer de Mama (CM), BRCA1 e BRCA2, cujos valores estão em um exemplo apresentado. Os cálculos foram feitos para incorporar a informação de dois genes, mas as fórmulas podem ser estendidas para mais genes ou para apenas um.

Abstract

Mutations in genes are required to generate diversity, but many are associated with inherited genetic diseases, and those that occur in somatic cells are sources of many human cancers (Griffiths, 2008). In 2007 more than 3900 diseases with *Mendelian* patterns of inheritance were listed, and 85% of them are known to be caused by mutations in more than 1990 genes (Nussbaum, 2008). The presence of mutations in these genes provides an increased number of cases of disease in syndromes specific and in phenotypes groups (Chen, 2004), and it is known that the peculiar characteristic of the genetic disease is its tendency to recur in families (Griffiths, 2008). Therefore, considering the high cost of genetic testing for germline mutations (eg, for the BRCA1 gene is R\$ 7600, Fleury Medicina e Saúde, 2010), it is clear that is necessary to obtain the probability of mutation through a family history of the proband (Parmigiani, 1998). The initial probability of an individual to carry the mutation in the gene of the study is the estimated population frequency of mutation in the gene. Applying the Bayes Rule and the total probability theorem into the informations about his family history, one can obtain the probability of the presence of mutation in proband given his family history. Functions were created in the R programming language to calculate this probability. The motivation of this study was to determine the probability of mutation in genes BRCA1 and BRCA2 that are most associate with Breast Cancer, this is show in a example. The calculations were made to incorporate the information from two genes, but the formulas can be extended to more than two genes or just for one.

Sumário

RESUMO	VI
ABSTRACT	VII
1.0 INTRODUÇÃO.....	1
2.0 OBJETIVO	3
3.0 METODOLOGIA.....	4
4.0 EXEMPLO.....	14
5.0 IMPLEMENTAÇÃO NO R.....	22
5.1 Entrada de dados	22
5.2 Entrada e cálculo das probabilidades de mutação independente da HF	28
5.3 Probabilidade de desenvolver ou não o desfecho dado o <i>status</i> genético	32
5.4 Probabilidade dos filhos terem ou não o desfecho dado o <i>status</i> dos pais	35
5.5 Probabilidade dos irmãos, cônjuges e filhos do probando desenvolverem ou não desfecho	37
5.6 Probabilidade dos tios e avôs terem ou não o desfecho dado o <i>status</i> de um do dos pais probando	40
5.7 Probabilidade da história familiar do probando.....	42
5.8 Probabilidade da história familiar dado o <i>status</i> dos genes B_1 e B_2	44
6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
Referências Bibliográficas.....	48
Anexo 1 Banco de Dados: BRCApenet.metaDSL.2008- CM- Mulheres	50
Anexo 2 Banco de Dados: BRCApenet.metaDSL.2008- CO- Mulheres	52
Anexo 3 Banco de Dados: BRCApenet.metaDSL.2008- CM- Homens	54

1. Introdução

As mutações em genes são necessárias para gerar diversidade, porém muitas estão associadas a doenças genéticas herdadas e as que ocorrem em células somáticas são fonte de muitos cânceres humanos (Griffiths, 2008, pg.469). Elas podem causar doenças por meio de quatro efeitos diferentes na função protéica que exercem: pela perda de função (que é a mais comum); através de um ganho de função; pela aquisição de uma propriedade nova; pela expressão de um gene no momento errado ou no local errado (Nussbaum, 2008, cap.11).

“Em 2007, a versão *online* de *Mendelian Inheritance in Man* (Herança Mendeliana no Homem) listou um pouco mais de 3.900 doenças com padrões mendelianos de herança. Dessas, 3.310, ou aproximadamente 85%, são conhecidas por serem causadas por mutações em mais de 1.990 genes.” (Nussbaum, 2008, pg.243).

Sanches *et al* (2001) encontraram uma relação entre funções de alguns genes e características da doença ao qual estes genes estão associados, como a idade de início e o modo da herança. Sabendo-se que há essa relação, a presença de mutações nesses genes proporciona um aumento do número de casos da doença em síndromes específicas, como, por exemplo, o caso do câncer, e em grupos de fenótipos, que são as famílias (Chen, 2004). Essa herança da mutação pode proporcionar um aumento na probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença.

Através do padrão que segue a história familiar, pode-se ver se existe a presença de mutação no gene associado à doença, pois a característica singular da doença genética é sua tendência a recorrer dentro das famílias (Nussbaum, 2008, pg.439). Logo, diante do que foi exposto, somado ao custo elevado do teste genético para as mutações germinativas (por exemplo, para o gene BRCA1 é de R\$ 7.600, Fleury Medicina e Saúde, 2010), existe a necessidade de se obter a probabilidade de mutação através da história familiar do probando, indivíduo para o qual é feito o cálculo da probabilidade (Parmigiani, 1998).

Portanto, levando-se em consideração a herança da mutação, um dos interesses é saber a probabilidade de um indivíduo carregar a mutação germinativa do gene associado à doença, dado um certo padrão de diagnósticos na sua história familiar (Chen, 2004). E, conhecendo-se a história familiar do indivíduo em relação à doença, pode-se calcular a sua probabilidade de possuir mutação no gene associado à doença. Em muitos casos essa probabilidade do *status*

genético é incorporada em modelos de risco, como no caso do modelo de Tyrer-Cuzick para câncer de mama (Tyrer, 2004).

A probabilidade inicial de um indivíduo ser portador da mutação no gene em estudo, sem levar em consideração a sua história familiar em relação à doença, é a estimativa da frequência populacional da mutação no gene. E, condicionando aos genótipos dos membros da família, para todos os possíveis genótipos de cada membro (*locus* com alelos sem alteração; *locus* com um alelo

mutado e *locus* com os dois alelos mutados), a probabilidade de ter a mutação pode ser obtida (Ott, 1974).

O cálculo da probabilidade do *status* genético envolve algumas informações da história familiar, tais como: número de pessoas afetadas com a respectiva idade de início da doença, número de pessoas não afetadas e idade atual ou do óbito. Essas informações podem ser representadas graficamente por um heredograma, pois este representa a herança genética de determinadas características dos indivíduos e proporciona uma fácil visualização das relações de parentesco de cada membro.

A elaboração de um heredograma, habitualmente, começa com as informações fornecidas pelo probando. Ele é utilizado para analisar a distribuição de um fenótipo e verificar se tem origem na transmissão hereditária ou se é de ocorrência esporádica (não relacionada a história familiar); para determinar o tipo de transmissão: se é ligado ao fenótipo X ou ao fenótipo Y; para conhecer quais membros de uma família apresentam determinado desfecho hereditário e calcular o risco de recorrência para outros elementos da mesma família (Regateiro, 2007, pg. 98 e 102).

A probabilidade de mutação pode ser utilizada em duas áreas: no aconselhamento clínico individual e na pesquisa. No aconselhamento, ela proporciona um suporte importante na decisão sobre fazer ou não o teste genético, planos familiares, tratamentos como quimioprevenção e acompanhamento através de exames preventivos (Chen, 2004). Na pesquisa, seu cálculo oferece uma abordagem flexível para a construção de modelos de risco, substituindo o teste genético.

Um exemplo no qual o cálculo da probabilidade de mutação se aplica é no caso da síndrome Câncer Mama-Ovário, pois é sabido que em mulheres com uma história familiar positiva da doença o risco de câncer de mama e ovário é maior do que nas mulheres sem esse histórico (Easton, 1995). Além disso, aproximadamente dois terços das famílias com três ou

mais casos de câncer de mama ou ovário tem mutação em BRCA1 ou em BRCA2, sendo que as estimativas da frequência de um indivíduo ser portador da mutação em BRCA1 encontrados em estudos variam entre 0,056% a 0,24%, porém, um estudo recente com a população canadense encontrou a taxa mais alta já publicada, 0,32%, ou 1 em 312 (Lindor, 2008, pg.23).

A estimativa da frequência de um indivíduo ser portador da mutação em BRCA2 é 0,072%, porém, o estudo com a população canadense encontrou uma taxa de 0,69%, ou 1 em 145 (Lindor, 2008, pg.28). Cortesi (2010) afirma a existência de alguns relatos sugerindo que mulheres com mutações germinativas em BRCA1 são mais propensas a morrer de câncer de mama do que mulheres com câncer de mama esporádico.

Neste trabalho, apresenta-se o cálculo da probabilidade de o probando ter a mutação dada a sua história familiar. No cálculo, é incorporada a probabilidade do genótipo dado o fenótipo, através das informações contidas no heredograma, da probabilidade do fenótipo dado o genótipo (penetrância), e da distribuição marginal dos genótipos (prevalência).

A motivação deste trabalho foi o cálculo da probabilidade de mutação dos genes que estão mais associados ao Câncer de Mama, BRCA1 e BRCA2, e por isso os cálculos foram feitos para incorporar a informação de dois genes, mas as fórmulas podem ser estendidas para mais genes ou para apenas um.

No Capítulo 3 deste trabalho, serão definidas as suposições, as notações utilizadas e a implementação no R. No Capítulo 4 será exposto um exemplo aplicado aos genes BRCA1 e BRCA2, considerando o desfecho como sendo Câncer de Mama ou Ovário. No Capítulo 5 serão descritas as funções implementadas no R. E, por fim, no Capítulo 6 serão apresentadas as considerações finais sobre o trabalho desenvolvido.

2. Objetivo

Fornecer e ilustrar um método para estimar a probabilidade de mutação de dois genes associados a uma determinada doença, condicionada a história familiar do probando.

3. Metodologia

Nesta seção será descrito o método utilizado para estimar a probabilidade de um probando possuir ou não mutação em dois genes, dada a sua história familiar (HF). A história familiar normalmente é representada por um heredograma que contém as informações do diagnóstico da doença e idade de cada membro da família, logo, um heredograma nada mais é do que uma representação gráfica da HF (ver figura 4, página 17). Os genes são denotados por B_1 e B_2 . Sabe-se que os indivíduos herdam dois alelos de cada gene, um do pai e outro da mãe, os quais podem ser ambos normais (sem alteração), ou um deles pode ser alterado e o outro não, ou os dois podem ser alterados.

Supondo-se que os pais não tenham nenhum vínculo genético, a herança da mutação é independente, ou seja, herdar a mutação em um alelo da mãe não depende de herdar a mutação em um alelo do pai. Quando o indivíduo receber os dois alelos sem alteração terá um genótipo normal, caso contrário terá um genótipo mutante.

Outra suposição considerada é que a herança da mutação de um dos genes é independente da herança do outro gene.

Com base nessas suposições, pretende-se calcular a probabilidade conjunta do *status* genético de B_1 e B_2 para cada indivíduo, dada a sua história familiar, ou seja,

$$P[B_1 = b_1, B_2 = b_2 | HF] \quad (1)$$

onde b_i é o número de alelos mutantes em B_i , $i=1,2$, logo $b_i = 0,1,2$. Quando a herança da mutação dos genes B_1 e B_2 é condicionada à HF, perde-se a independência da herança. Dessa forma, pela fórmula de Bayes (Mood, 1974, pg. 34), pode-se reescrever a equação (1) da seguinte maneira,

$$P[B_1 = b_1, B_2 = b_2 | HF] = \frac{P[B_1 = b_1, B_2 = b_2]P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]}{P[HF]} \quad (2)$$

A probabilidade do *status* genético de B_1 e B_2 dada a história familiar pode ser pensada de forma Bayesiana como sendo uma atualização, onde a probabilidade $P[B_1 = b_1, B_2 = b_2]$ é a probabilidade *a priori* e a probabilidade $P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]$ é a verossimilhança.

Agora serão detalhadas, as suposições e metodologia para o cálculo de cada uma das probabilidades da equação (2).

A primeira probabilidade a ser detalhada é $P[B_1 = b_1, B_2 = b_2]$. Sem condicionar nas informações sobre a doença e a história familiar, a probabilidade de o indivíduo herdar um determinado número de alelos mutantes em B_i segue uma distribuição Binomial com parâmetros $n = 2$ e $p = fr_i$, onde fr_i é a frequência relativa da mutação do gene B_i na população. Ou seja, estas probabilidades podem ser obtidas conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Probabilidade de ter b_i alelos com mutação.

b_i	$P[B_i = b_i]$
0	$[1 - fr_i]^2$
1	$2p_i[1 - fr_i]$
2	fr_i^2

Lembrando que a herança de mutação nos genes é independente, obtêm-se a probabilidade conjunta pelo produto das marginais,

$$P[B_1 = b_1, B_2 = b_2] = P[B_1 = b_1]P[B_2 = b_2] \quad (3)$$

Pelo teorema da probabilidade total (Mood, 1974, pg. 35), a probabilidade da história familiar é dada por,

$$\begin{aligned} P[HF] &= \sum_{b_1=0}^2 \sum_{b_2=0}^2 P[HF, B_1 = b_1, B_2 = b_2] \\ &= \sum_{b_1=0}^2 \sum_{b_2=0}^2 P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2] P[B_1 = b_1, B_2 = b_2] \end{aligned} \quad (4)$$

Para calculá-la, e, portanto, poder calcular a equação (2), é necessário determinar

$$P[HF \mid B_1 = b_1, B_2 = b_2] \quad (5)$$

O cálculo da equação (5) envolve toda a história familiar do probando, portanto, dependendo do número de familiares (tios, irmãos e filhos), esse cálculo pode ser computacionalmente pesado. O cálculo depende basicamente de três probabilidades:

- i. probabilidade do *status* genético do filho, dado o *status* genético dos pais;
- ii. probabilidade do *status* genético dos pais, dado o *status* genético do filho e
- iii. probabilidade para um indivíduo desenvolver ou não o desfecho, dado o seu *status* genético de B_1 e B_2 .

Pela lei de Mendel (Paulino, 2006, pg. 316), tem-se que a probabilidade do *status* genético do filho, dado o *status* genético dos pais (i) é dada pela Tabela 2.

Tabela 2: Probabilidade do *status* genético do filho ser f_i , dado o *status* genéticos dos pais ser m_i e p_i .

		$P[F_i = f_i \mid M_i = m_i, P_i = p_i]$		
		m_i		
f_i		0	1	2
0	p_i			
	0	1	0,5	0
	1	0,5	0,25	0
1	p_i			
	0	0	0,5	1
	1	0,5	0,5	0,5
2	p_i			
	0	0	0	0
	1	0	0,25	0,5
	2	0	0,5	1

F_i = *status* genético do filho

M_i = *status* genético da mãe

P_i = *status* genético do pai

Pela fórmula de Bayes (Mood, 1974, pg. 34), tem-se que a probabilidade do *status* genético dos pais, dado o *status* genético do filho (ii), é dada por,

$$P[M_i = m_i, P_i = p_i | F_i = f_i] = \frac{P[F_i = f_i | M_i = m_i, P_i = p_i]P[M_i = m_i, P_i = p_i]}{\sum_{m_i=0}^2 \sum_{p_i=0}^2 P[F_i = f_i | M_i = m_i, P_i = p_i]P[M_i = m_i, P_i = p_i]}, \quad (6)$$

com $f_i, m_i, p_i \in \{0,1,2\}$ e para este cálculo é necessário a probabilidade conjunta do *status* genético dos pais, que pode ser obtida pela independência entre o *status* genético da mãe e o *status* genético do pai, pois é assumido que a união não é consanguínea. Logo,

$$P[M_i = m_i, P_i = p_i] = P[M_i = m_i]P[P_i = p_i] \quad (7)$$

As probabilidades $P[M_i = m_i]$ e $P[P_i = p_i]$ são obtidas pela frequência do gene B_i na população e estão descritas na Tabela 1. As probabilidades $P[F_i = f_i | M_i = m_i, P_i = p_i]$ estão na Tabela 2. Portanto, têm-se todas as informações necessárias para calcular a equação (6).

Finalmente, caracteriza-se a probabilidade para um indivíduo desenvolver o desfecho, dado o seu *status* genético de B_1 e B_2 (iii), denotada por $\rho_m^{b_1b_2}(a)$. Inicialmente define-se $\rho_m^{X,b_1b_2}(a)$, como a seguir:

$$\rho_m^{X,b_1b_2}(a) = \begin{cases} r_X^{b_1b_2}(a), & \text{quando o indivíduo já teve a doença} \\ 1 - R_X^{b_1b_2}(a), & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (8)$$

onde $R_X^{b_1b_2}(a)$ é a probabilidade de um indivíduo desenvolver a doença X até a idade a dado o seu *status* de B_1 e B_2 e $r_X^{b_1b_2}(a)$ é a probabilidade de um indivíduo ter a doença na exata idade a dado o seu *status* de B_1 e B_2 (Parmigiani, 1998).

Normalmente, $R_X^{b_1b_2}(a)$ e $r_X^{b_1b_2}(a)$ são obtidas através da literatura. Esses dados são baseados em pesquisas que encontraram a probabilidade de desenvolver a doença dada a presença da mutação, no caso de ausência da mutação a probabilidade é obtida pela incidência populacional da doença. No capítulo 4 será dado um exemplo de como pode ser obtida essa informação.

Quando a informação sobre a idade ou sobre o *status* da doença não é conhecida $\rho_m^{X,b_1b_2}(a) = 1$ (Parmigiani, 1998).

Supondo-se que o desfecho englobe duas doenças, denotadas por X e Y, supostamente associadas aos genes B_1 e B_2 , e que o *status* de uma doença não depende do *status* da outra, quando condicionados ao *status* genético de B_1 e B_2 , tem-se que a probabilidade de um indivíduo desenvolver o desfecho é a multiplicação das probabilidades para cada doença, que é denotada por $\rho_m^{b_1b_2}(a)$ e definida por:

$$\rho_m^{b_1b_2}(a) = \rho_m^{X,b_1b_2}(a) \rho_m^{Y,b_1b_2}(a), \quad b_1, b_2 \in \{0,1,2\} \quad (9)$$

Obtêm-se $\rho_m^{Y,b_1b_2}(a)$ de forma similar à $\rho_m^{X,b_1b_2}(a)$.

Voltando a equação (5), ou seja, $P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]$, tem-se que considerar a contribuição de cada membro da família. Pode-se dividir essa contribuição em duas partes: a contribuição devida aos descendentes do probando, representada pelas funções D e Ds ; e a contribuição devida aos ascendentes do probando, representada pelas funções Av e Ap .

A função $D(m_1, m_2, p_1, p_2, n)$ incorpora as informações dos filhos (idade e presença ou ausência da doença), dado o *status* genético dos pais, para qualquer casal da HF (Parmigiani, 1998). Ela pode ser obtida através da equação:

$$D(m_1, m_2, p_1, p_2, n) = \prod_{m=1}^n \sum_{f_1=0}^2 \sum_{f_2=0}^2 \rho_m^{f_1f_2}(a) P[F_1 = f_1 | M_1 = m_1, P_1 = p_1] \times \quad (10) \\ \times P[F_2 = f_2 | M_2 = m_2, P_2 = p_2]$$

onde, f_1, f_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 de cada filho do casal,

m_1, m_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 da mãe,

p_1, p_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 do pai,

m é para identificar que a função $\rho_m^{f_1f_2}(a)$ refere-se ao m -ésimo filho do casal e

n pode ser o número de filhos do probando (n_f), ou o número de irmãos do probando (n_i), ou o número de tios maternos do probando (n_a), ou o número de tios paternos do probando (n_A), ou, ainda, o número de filho do m -ésimo irmão do probando ($n(m)$), onde $m = 1, 2, 3, \dots, n_i$.

A função D pode ser interpretada como a probabilidade dos filhos de um casal ter ou não a doença dado o *status* m_1, m_2 e p_1, p_2 do casal, independente do *status* genético dos filhos. Ela será usada para calcular a contribuição de cada filho da HF do probando. Se o casal não possui filhos, $n = 0$ assume-se que $\rho_m^{f_1 f_2}(a) = 1$ e portanto $D = 1$ (Parmigiani, 1998).

O termo $P[F_1 = f_1 | M_1 = m_1, P_1 = p_1]P[F_2 = f_2 | M_2 = m_2, P_2 = p_2]$ é calculado pela multiplicação das probabilidades, descritas na Tabela 2 e a $\rho_m^{f_1 f_2}(a)$ é obtida pela equação (9).

A função $Ds(m_1, m_2, p_1, p_2)$ incorpora a informação dos irmãos do probando e seus respectivos cônjuges e filhos (Parmigiani, 1998), e é definida por,

$$\begin{aligned}
 Ds(m_1, m_2, p_1, p_2) = & \prod_{m=1}^{n_i} \sum_{f_1=0}^2 \sum_{f_2=0}^2 \rho_m^{f_1 f_2}(a) P[F_1 = f_1 | M_1 = m_1, P_1 = p_1] \times \\
 & \times P[F_2 = f_2 | M_2 = m_2, P_2 = p_2] \times \\
 & \times \sum_{k=0}^2 \sum_{l=0}^2 \rho_{q(m)}^{kl}(a) P[B_1 = k, B_2 = l] D(f_1, f_2, k, l, n(m))
 \end{aligned} \tag{11}$$

onde, f_1, f_2 é o *status* genético dos genes B_1 e B_2 dos irmãos do probando,

k, l é o *status* genético dos genes B_1 e B_2 do cônjuge dos respectivos irmãos do probando,

m é para identificar que a função $\rho_m^{f_1 f_2}(a)$ refere-se ao m -ésimo irmão,

$q(m)$ é para identificar que a função $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ refere-se ao cônjuge do m -ésimo irmão,

m_1 e m_2 é o *status* genético para B_1 e B_2 da mãe do probando,

p_1 e p_2 é o *status* genético para B_1 e B_2 do pai do probando,

$n(m)$ é o número de filhos do m -ésimo irmão.

A função $\rho_m^{f_1 f_2}(a)$ é a probabilidade do irmão desenvolver ou não o desfecho condicionado ao seu *status* genético até a idade a , e $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ é a probabilidade do seu cônjuge desenvolver ou não a doença até a idade a . Tanto $\rho_m^{f_1 f_2}(a)$ quanto $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ são obtidas pela equação (9). Quando a informação sobre a idade e *status* da doença dos cônjuges for desconhecida faz-se $\rho_{q(m)}^{kl}(a) = 1$.

A função D_s pode ser interpretada como a probabilidade dos irmãos do probando, seus respectivos cônjuges e seus filhos terem ou não a doença independente dos respectivos *status* genético, dado que os pais do probando têm *status* m_1, m_2 e p_1, p_2 .

As probabilidades $P[F_1 = f_1 | M_1 = m_1, P_1 = p_1]$ e $P[F_2 = f_2 | M_2 = m_2, P_2 = p_2]$ são obtidas pela Tabela 2.

A função $Av(f_1, f_2)$ incorpora a informação dos avôs e tios maternos (Parmigiani, 1998), e pode ser obtida através da equação:

$$Av(f_1, f_2) = \sum_{m_1=0}^2 \sum_{m_2=0}^2 \sum_{p_1=0}^2 \sum_{p_2=0}^2 \rho_{c_1}^{m_1 m_2}(a) \rho_{c_2}^{p_1 p_2}(a) P[M_1 = m_1, P_1 = p_1 | F_1 = f_1] \times \quad (12)$$

$$\times P[M_2 = m_2, P_2 = p_2 | F_2 = f_2] D(m_1, m_2, p_1, p_2, n_a)$$

onde, f_1, f_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 de cada filho dos avôs maternos (tios maternos do probando),

m_1, m_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 da avó materna,

p_1, p_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 do avô materno,

c_1 é para identificar que a função $\rho_{c_1}^{m_1 m_2}(a)$ refere-se a avó materna,

c_2 é para identificar que a função $\rho_{c_2}^{p_1 p_2}(a)$ refere-se ao avô materno,

n_a é o número de tios maternos.

A função Av pode ser interpretada como a probabilidade dos tios maternos e avós maternos terem ou não a doença, independente do *status* genético dos avós maternos dado o *status* genético da mãe do probando (f_1, f_2). Ela será usada para calcular a contribuição do lado materno da HF do probando.

As probabilidades $P[M_1 = m_1, P_1 = p_1 | F_1 = f_1]$ e $P[M_2 = m_2, P_2 = p_2 | F_2 = f_2]$ são calculadas como $P[M_i = m_i, P_i = p_i | F_i = f_i]$ em (6).

A função $\rho_{c_1}^{m_1 m_2}(a)$ é a probabilidade para a avó desenvolver ou não o desfecho condicionado ao *status* genético e à idade a , e $\rho_{c_2}^{p_1 p_2}(a)$ é a probabilidade para o avô desenvolver ou não o desfecho condicionado ao *status* genético e a idade a , obtidas pela equação (9).

A função $Av(f_1, f_2)$ pode ser usada para os avós paternos, apenas substituindo n_a por n_A e as informações do lado paterno da HF.

A função $Ap(b_1, b_2)$ incorpora a informação de toda a HF familiar do probando com exceção do seu cônjuge e dos seus filhos (Parmigiani, 1998), calculada pela expressão,

$$Ap(b_1, b_2) = \sum_{m_1=0}^2 \sum_{m_2=0}^2 \sum_{p_1=0}^2 \sum_{p_2=0}^2 \rho_{d_1}^{m_1 m_2}(a) \rho_{d_2}^{p_1 p_2}(a) P[M_1 = m_1, P_1 = p_1 | F_1 = b_1] \times \quad (13)$$

$$\times P[M_2 = m_2, P_2 = p_2 | F_2 = b_2] Ds(m_1, m_2, p_1, p_2) Av(m_1, m_2) Av(p_1, p_2)$$

onde, b_1, b_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 do probando,

m_1, m_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 da mãe do probando,

p_1, p_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 do pai do probando,

d_1 é para identificar que a função $\rho_{d_1}^{m_1 m_2}(a)$ refere-se a mãe do probando,

d_2 é para identificar que a função $\rho_{d_2}^{p_1 p_2}(a)$ refere-se ao pai do probando.

A função Ap pode ser interpretada como a probabilidade de toda a família do probando ter ou não a doença independente do *status* genético de cada membro, dado o *status* genético do probando (b_1, b_2).

A função $Ds(m_1, m_2, p_1, p_2)$ é obtida através da equação (11), a função $Av(m_1, m_2)$ é para os avôs maternos e a função $Av(p_1, p_2)$ é para os avôs paternos, obtidas através da equação (12).

A função $\rho_{d_1}^{m_1 m_2}(a)$ é a probabilidade da mãe do probando desenvolver ou não o desfecho condicionado ao seu *status* genético, e $\rho_{d_2}^{p_1 p_2}(a)$ é a probabilidade do pai do probando desenvolver ou não a doença. Tanto $\rho_{d_1}^{m_1 m_2}(a)$ como $\rho_{d_2}^{p_1 p_2}(a)$ são obtidas pela equação (9).

As probabilidades $P[M_1 = m_1, P_1 = p_1 | F_1 = b_1]$ e $P[M_2 = m_2, P_2 = p_2 | F_2 = b_2]$ são obtidas pela equação (6).

Enfim, incorporando as informações do próprio probando e do seu cônjuge e dos seus filhos obtemos a probabilidade da sua história familiar condicionada ao seu *status* genético. Essa probabilidade pode ser obtida através da equação (Parmigiani, 1998):

$$P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2] = \rho_m^{b_1 b_2}(a) A p(b_1, b_2) \sum_{k=0}^2 \sum_{l=0}^2 \rho_{q(m)}^{kl}(a) P[B_1 = k, B_2 = l] D(b_1, b_2, k, l, n_f) \quad (14)$$

onde, b_1, b_2 é o *status* genético de B_1 e B_2 do probando,

k, l é o *status* genético de B_1 e B_2 do cônjuge do probando,

m é para identificar que a função $\rho_m^{b_1 b_2}$ refere-se ao probando,

$q(m)$ é para indicar que a função $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ refere-se ao cônjuge do probando,

n_f é o número de filhos.

A função $P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]$ pode ser interpretada como a probabilidade da história familiar do probando condicionada ao *status* b_1, b_2 . Será usada para calcular a contribuição de todos os membros da HF do probando.

A função $\rho_m^{b_1 b_2}(a)$ é a probabilidade de o probando desenvolver ou não o defeito, condicionado ao *status* genético e à idade, e $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ é a probabilidade de seu cônjuge desenvolver ou não o defeito dado o *status* genético e idade; ambas são obtidas através de (9).

A informação sobre a mutação nos genes do cônjuge é incorporada em $\sum_{k=0}^2 \sum_{l=0}^2 \rho_{q(m)}^{kl}(a) P[B_1 = k, B_2 = l] D(b_1, b_2, k, l, n_f)$, onde $P[B_1 = k, B_2 = l]$ é a probabilidade do *status* genético de B_1 e B_2 para o cônjuge, descrita em (3) e na Tabela 1. E $\rho_{q(m)}^{kl}(a)$ é a probabilidade do cônjuge desenvolver ou não o defeito, obtida por (9). Se o probando não tem filhos, a probabilidade do cônjuge não é levada em consideração, e $\rho_{q(m)}^{kl}(a) = 1$. E se a informação sobre a idade e *status* da doença do cônjuge for desconhecida $\rho_{q(m)}^{kl}(a) = 1$ (Parmigiani, 1998).

Usando a equação (14), pode-se finalmente calcular a equação (4) e, portanto, a equação (2).

A partir da equação (2), ou seja, a probabilidade conjunta do *status* genético de B_1 e B_2 do probando dada sua história familiar, diferentes resultados podem ser calculados. Por exemplo: a probabilidade do probando ser portador da mutação em pelo menos um dos genes dada a sua história familiar, π^* , que é dada por,

$$\pi^* = 1 - P[B_1 = 0, B_2 = 0 | HF]; \quad (15)$$

a probabilidade do probando carregar a mutação do gene B_1 , π_1^* , dada sua história familiar, que é dada por

$$\pi_1^* = P[B_1 = 1 \text{ ou } 2 | HF] = \sum_{b_1=1}^2 \sum_{b_2=0}^2 P[B_1 = b_1, B_2 = b_2 | HF] \quad (16)$$

e, analogamente, π_2^* , que é probabilidade do probando carregar a mutação do gene B_2 , dada sua história familiar.

4. Exemplo

O exemplo apresentado a seguir será baseado nas informações sobre os genes associados ao câncer de mama e ovário.

Sabe-se que os genes BRCA1 e BRCA2, denotados B_1 e B_2 , estão associados ao câncer de mama (CM) e ao câncer de ovário (CO). Mulheres que carregam a mutação de um desses genes possuem uma chance de desenvolver câncer de mama ou de ovário maior do que as mulheres que não carregam a mutação, e, geralmente, desenvolvem a doença em idades mais jovens (Parmigiani, 1998). Há uma evidência de que BRCA1 e BRCA2 explicam a maioria dos altos riscos para CM em famílias com câncer de mama e ovário (Ford, 1998).

A probabilidade de um indivíduo desenvolver câncer de mama ou ovário, condicionado ao *status* da mutação nos genes BRCA1 e BRCA2, é estimada pelas incidências encontradas na literatura. Aqui, será utilizado o banco “BRCApenet.metaDSL.2008” que pode ser obtido através do pacote BayesMendel (Parmigiani, G. *et al*, 2010, <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel>). Este banco contém as informações sobre as incidências para câncer de mama e ovário, condicionadas ao *status* genético de BRCA1 e BRCA2, para cada sexo e idade em intervalos de um ano. Essas incidências são as funções $\rho_m^{b_1 b_2}$ e estão representadas em quatro matrizes: câncer de mama nas mulheres; câncer de ovário nas mulheres; câncer de mama nos homens e câncer de ovário nos homens - porém, nesta última, as probabilidades são iguais a zero.

O banco “BRCApenet.metaDSL.2008” foi construído baseado em várias pesquisas, nas quais as incidências femininas são obtidas pela combinação de nove estudos, com as melhores estimativas disponíveis em publicações reunidas através da técnica de metanálise (Chen, 2006). As estimativas para as penetrâncias do sexo masculino são baseados em uma das maiores coortes norte-americanas já coletadas, tanto prospectiva como retrospectiva (Tai, 2007).

Pode-se ver a distribuição da incidência do CM para as mulheres dado o *status* genético (cujos valores estão no ANEXO 1) na Figura 1, CO para as mulheres dado o *status* genético

(cujos valores estão no ANEXO 2) na Figura 2, e a distribuição da incidência do CM para os homens dado o *status* genético (cujos valores estão no ANEXO 3) na Figura 3.

Na Figura 1 a) encontra-se a distribuição da incidência de CM em mulheres que não carregam a mutação em BRCA1 e BRCA2, com incidência máxima de aproximadamente 4 novos casos a em cada 1.000 aos 80 anos. Na Figura 1 b) a incidência de CM em mulheres que carregam pelo menos uma mutação em BRCA1, com aproximadamente 20 novos casos em cada 1.000 em torno dos 45 anos. Na Figura 1 c) a incidência de CM em mulheres portadoras de pelo menos uma mutação em BRCA2, com distribuição semelhante ao BRCA1. E, na Figura 1 d) a incidência de CM em mulheres que carregam pelo menos uma mutação em BRCA1 e uma em BRCA2, com as maiores incidências de CM.

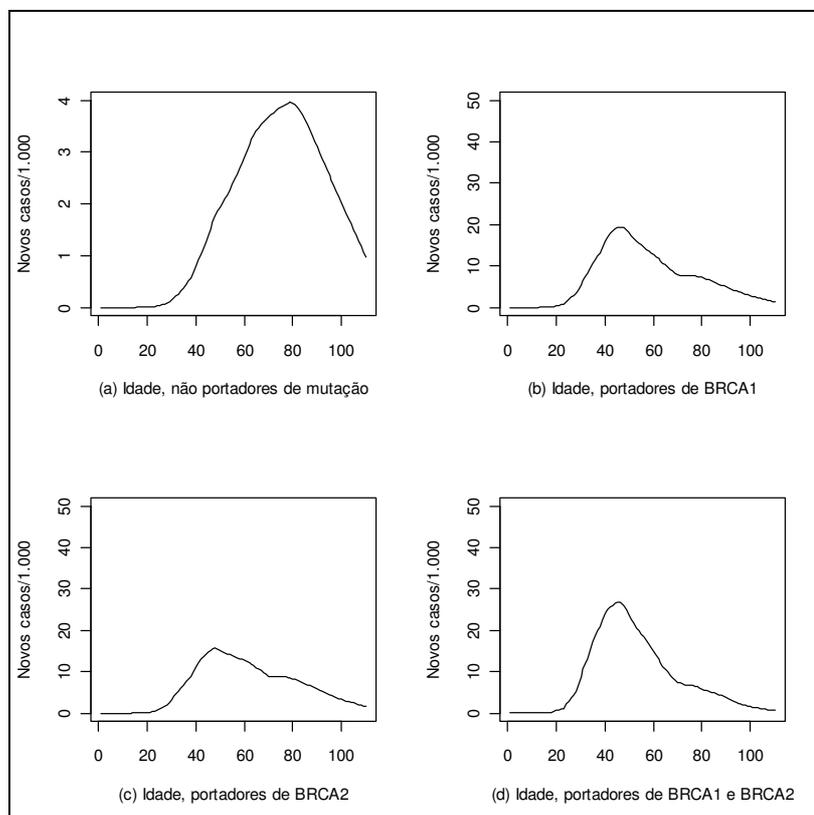


Figura 1: Incidência de CM para mulheres dado seu *status* genético de BRCA1 e BRCA2.

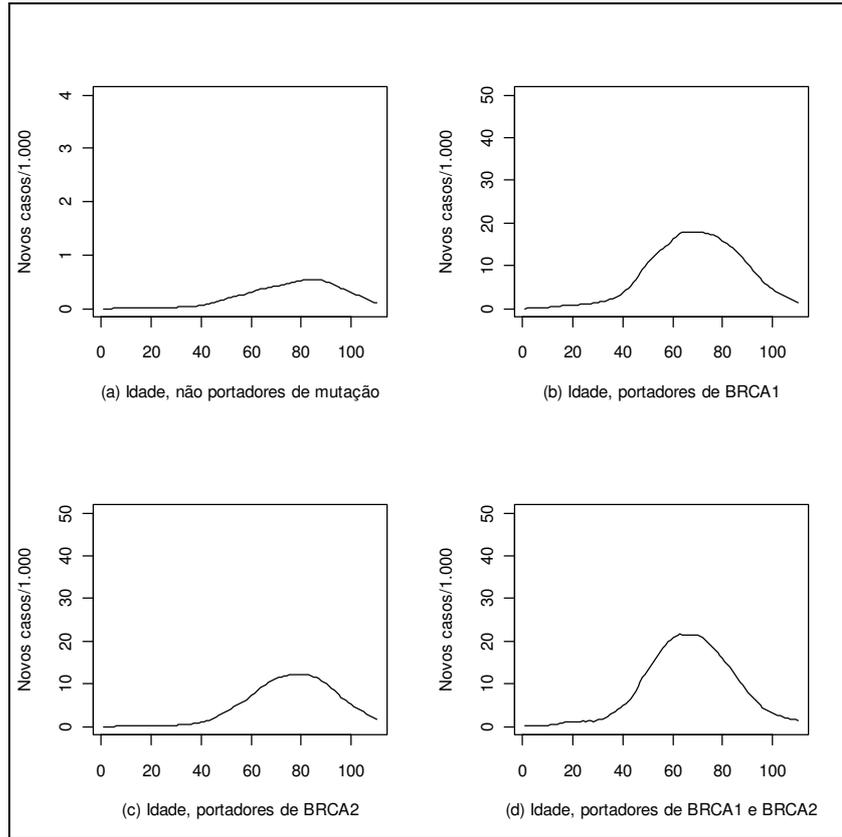


Figura 2: Incidência de CO para mulheres dado seu *status* genético de BRCA1 e BRCA2.

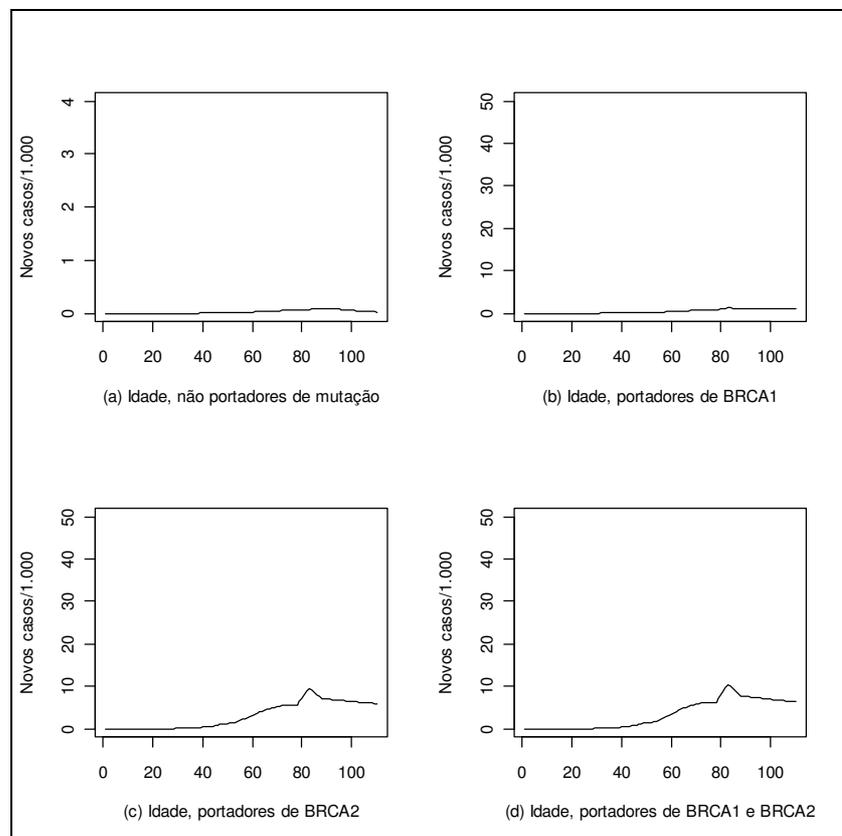


Figura 3: Incidência de CM para homens dado seu *status* genético de BRCA1 e BRCA2.

Na Figura 2 encontram-se as incidências em mulheres para câncer de ovário. Nota-se que a incidência para as mulheres que não possuem mutação em BRCA1 e BRCA2 mínima, atingindo um máximo aos 85 anos de aproximadamente 0,7 novos casos a cada 1.000. E, as maiores incidências são para mulheres portadores de mutação em BRCA1 e em BRCA2, de aproximadamente 25 novos casos em cada 1.000 aos 60 anos.

Na Figura 3 encontram-se as incidências para CM em homens, e pode-se ver que o número de casos é mais raro, tanto para não portadores de mutação como para os com mutação em BRCA1 e incidência é praticamente zero. Para os portadores de pelo menos uma mutação em BRCA2 a incidência máxima é aproximadamente 10 casos a cada 1.000 aos 80 anos.

A escolha das estimativas para a frequência de um indivíduo ser portador da mutação em BRCA1 e a frequência em BRCA2 foram baseadas no artigo de Parmigiani (1998) (cenários 1, 2 e 3, frequências populacionais encontradas na literatura) e nas frequências encontradas na população canadense (Lindor, 2008).

Tabela 3: Estimativas das frequências populacionais para BRCA1 e BRCA2.

Cenário	FREQUÊNCIAS	
	f_1	f_2
1	0,00080	0,00030
2	0,00060	0,00022
3	0,00045	0,00017
4	0,00320	0,00690

Neste exemplo, serão apresentadas 4 variações de uma mesma HF. A primeira variação, que será chamada de HF1, é de uma probanda com diagnóstico de câncer de mama aos 47 anos e idade atual de 59 anos. Na sua história familiar constam dois irmãos ($n_i = 2$), duas tias maternas ($n_a = 2$), uma tia paterna ($n_A = 2$), um filho ($n_f = 1$), 4 filhos para a primeira irmã ($n(1) = 4$) e um filho para o segundo irmão ($n(2) = 1$). As idades e diagnóstico de câncer de mama ou de ovário (*status* da doença) para todos os membros da família estão no heredograma da Figura 4.

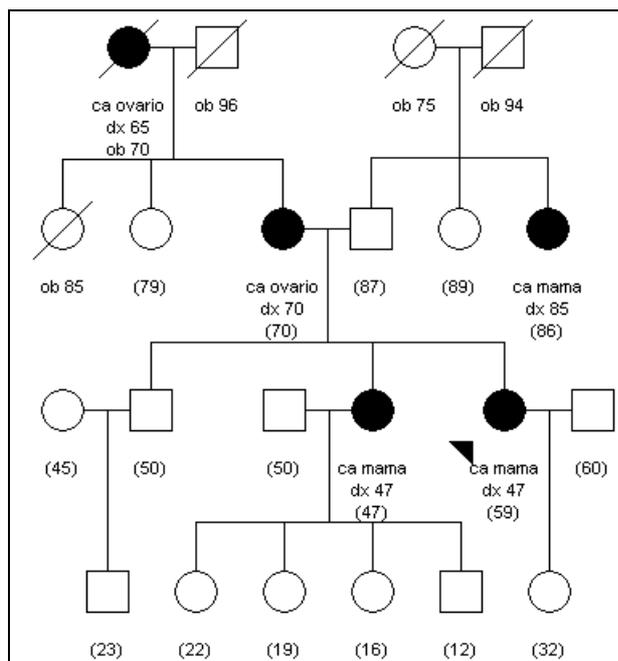


Figura 4: Heredograma com a história familiar da probanda de 59 anos.

Para o cenário 1, considerando-se a probabilidade de mutação da tabela 3, a probabilidade da probanda possuir a história familiar apresentada no heredograma da Figura 4, para cada possível *status* de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2, e a probabilidade conjunta do número de alelos com mutação em BRCA1 e em BRCA2, condicionada a sua história familiar, são apresentadas da Tabela 4. Essas probabilidades são obtidas pelas funções do R que serão explicadas no capítulo 5.

A combinação dos *status* genéticos de BRCA1 e BRCA2 que maximiza a probabilidade da probanda possuir essa história familiar é BRCA1 = 0 e BRCA2 = 1, com probabilidade igual a $1,805 \times 10^{-12}$. E dada a história familiar, a combinação do *status* genético de ambos os genes mais provável, é para BRCA1 = 0 e BRCA2 = 0, ou seja, a probabilidade da probando não ter mutação em BRCA1 e BRCA2 é de aproximadamente 0,451. A combinação de BRCA1 e BRCA2 menos provável é quando ambos os genes possuem os dois alelos mutados, cuja probabilidade é de $4,846 \times 10^{-12}$, ver Tabela 4.

Tabela 4: Probabilidades para o cenário 1 e HF1.

Número de alelos com mutação		Probabilidade do nº de alelos com mutação			
BRCA1	BRCA2	P(BRCA1)	P(BRCA2)	P(HF1 BRCA1,BRCA2)	P(BRCA1,BRCA2 HF1)
0	0	0,99840	0,99940	$1,045 \times 10^{-15}$	0,45089
1	0	0,00079	0,99940	$9,117 \times 10^{-13}$	0,31495
2	0	$0,64 \times 10^{-6}$	0,99940	$8,525 \times 10^{-13}$	0,00024
0	1	0,99840	0,00029	$1,805 \times 10^{-12}$	0,23373
1	1	0,00079	0,00029	$1,417 \times 10^{-12}$	0,00015
2	1	$0,64 \times 10^{-6}$	0,00029	$6,046 \times 10^{-13}$	$5,018 \times 10^{-08}$
0	2	0,99840	$0,09 \times 10^{-6}$	$1,220 \times 10^{-12}$	$4,741 \times 10^{-05}$
1	2	0,00079	$0,09 \times 10^{-6}$	$6,060 \times 10^{-13}$	$1,885 \times 10^{-08}$
2	2	$0,64 \times 10^{-6}$	$0,09 \times 10^{-6}$	$1,946 \times 10^{-13}$	$4,846 \times 10^{-12}$

Para o cenário 2, as probabilidades de mutação são apresentadas da Tabela 5. Onde novamente o *status* genético que maximiza a probabilidade da história familiar é BRCA1 = 0 e BRCA2 = 1, e a maior probabilidade de mutação dado a HF é 0,503.

Tabela 5: Probabilidades para o cenário 2 e HF1

Número de alelos com mutação		Probabilidade do nº de alelos com mutação			
BRCA1	BRCA2	P(BRCA1)	P(BRCA2)	P(HF1 BRCA1,BRCA2)	P(BRCA1,BRCA2 HF)
0	0	0,99880	0,99956	$9,603 \times 10^{-16}$	0,50378
1	0	0,00060	0,99956	$9,124 \times 10^{-13}$	0,28736
2	0	$0,36 \times 10^{-6}$	0,99956	$8,535 \times 10^{-13}$	0,00016
0	1	0,99880	0,00022	$1,807 \times 10^{-12}$	0,20857
1	1	0,00060	0,00022	$1,419 \times 10^{-12}$	$9,831 \times 10^{-05}$
2	1	$0,36 \times 10^{-6}$	0,00022	$6,053 \times 10^{-13}$	$2,519 \times 10^{-08}$
0	2	0,99880	$4,840 \times 10^{-08}$	$1,222 \times 10^{-12}$	$3,103 \times 10^{-05}$
1	2	0,00060	$4,840 \times 10^{-08}$	$6,067 \times 10^{-13}$	$9,252 \times 10^{-09}$
2	2	$0,36 \times 10^{-6}$	$4,840 \times 10^{-08}$	$1,948 \times 10^{-13}$	$1,784 \times 10^{-12}$

Para o cenário 3, as probabilidades de mutação são apresentadas da Tabela 6. Novamente, as probabilidades foram praticamente as mesmas do cenário 1, porém a probabilidade de não ter mutação (BRCA1 = 0 e BRCA2 = 0) dada a história familiar aumentou um pouco.

Tabela 6: Probabilidades para o cenário 3 e HF1

Número de alelos com mutação		Probabilidade do nº de alelos com mutação			
BRCA1	BRCA2	P(BRCA1)	P(BRCA2)	P(HF1 BRCA1, BRCA2)	P(BRCA1, BRCA2 HF)
0	0	0,99910	0,99967	$8,977 \times 10^{-16}$	0,55848
1	0	0,00045	0,99967	$9,129 \times 10^{-13}$	0,25570
2	0	$2,03 \times 10^{-07}$	0,99967	$8,541 \times 10^{-13}$	0,00011
0	1	0,99910	0,00016	$1,808 \times 10^{-12}$	0,18563
1	1	0,00045	0,00016	$1,420 \times 10^{-12}$	0,00007
2	1	$2,03 \times 10^{-07}$	0,00016	$6,059 \times 10^{-13}$	$1,261 \times 10^{-08}$
0	2	0,99910	$2,723 \times 10^{-08}$	$1,223 \times 10^{-12}$	0,00002
1	2	0,00045	$2,723 \times 10^{-08}$	$6,073 \times 10^{-13}$	$4,6321 \times 10^{-09}$
2	2	$2,03 \times 10^{-07}$	$2,723 \times 10^{-08}$	$1,950 \times 10^{-13}$	$6,697 \times 10^{-13}$

Utilizando-se a frequência dos genes nos dados da população canadense, no qual foram encontradas as maiores taxas de BRCA1 e de BRCA2, $f_1 = 0,0032$ e $f_2 = 0,0069$, respectivamente (cenário 4). Conforme Tabela 3, as probabilidades de mutação são apresentadas da Tabela 7. Nota-se que a combinação dos *status* que maximizam a probabilidade da probanda possuir essa história familiar é BRCA1 = 0 e BRCA2 = 1, com probabilidade igual a $1,750 \times 10^{-12}$. E a combinação mais provável de ambos os genes, dada a história familiar, é para BRCA1 = 0 e BRCA2 = 1, ou seja, a probabilidade da probando não ter mutação em BRCA1 e ter um alelo mutado em BRCA2 é de aproximadamente 0,667 as probabilidades tem uma grande diferença das probabilidades dos cenários 1, 2 e 3.

Tabela 7: Probabilidades para o cenário 4 e HF1

Número de alelos com mutação		Probabilidade do nº de alelos com mutação			
BRCA1	BRCA2	P(BRCA1)	P(BRCA2)	P(HF1 BRCA1, BRCA2)	P(BRCA1, BRCA2 HF)
0	0	0,99361	0,98625	$3,113 \times 10^{-15}$	0,17071
1	0	0,00319	0,98625	$8,924 \times 10^{-13}$	0,15712
2	0	0,00001	0,98625	$8,276 \times 10^{-13}$	0,00047
0	1	0,99361	0,00685	$1,750 \times 10^{-12}$	0,66691
1	1	0,00319	0,00685	$1,370 \times 10^{-12}$	0,00168
2	1	0,00001	0,00685	$5,840 \times 10^{-13}$	0,00000
0	2	0,99361	0,00005	$1,176 \times 10^{-12}$	0,00311
1	2	0,00319	0,00005	$5,838 \times 10^{-13}$	$4,961 \times 10^{-06}$
2	2	0,00001	0,00005	$1,874 \times 10^{-13}$	$5,114 \times 10^{-09}$

A segunda variação da HF, HF2, considera que as informações sobre a idade e sobre o *status* genético da doença para o cônjuge da probanda e para os cônjuges de seus irmãos são desconhecidas. Na terceira variação da HF, HF3, tem-se que a informação dos cônjuges são desconhecidas, e que não há nenhum diagnóstico de câncer de mama ou de ovário na família, além do câncer de mama que a probanda possui. E, a quarta variação da HF, HF4, considera

que as informações dos cônjuges são desconhecidas, que não há nenhum diagnóstico de câncer de mama ou ovário na história familiar e que a probando também não possui câncer de mama.

Através de equação (15), pode-se obter a probabilidade da probanda ter pelo menos uma mutação em BRCA1 e/ou BRCA2. Esta probabilidade está descrita na Tabela 8, para todos os cenários e variações da história familiar na coluna π . As probabilidades de ter pelo menos uma mutação em BRCA1 e de ter pelo menos uma mutação em BRCA2, obtidas pela equação (16), também estão na Tabela 8.

Considerando-se a HF1 e a frequência populacional para BRCA1 = 0,00080 e BRCA2=0,00030 (cenário 1), a probabilidade de ter pelo menos uma mutação é aproximadamente 0,549, de ter pelo menos uma mutação em BRCA1 é aproximadamente 0,315 e de ter pelo menos uma mutação em BRCA2 é aproximadamente 0,234. Nota-se que, para os demais cenários as probabilidades são praticamente iguais entre a HF1 e a HF2, até a quinta casa decimal não há diferença.

Considerando-se, agora, a HF3, para as frequências do cenário 1, a probabilidade da probanda ter pelo menos uma mutação é 0,00138, e de ter pelo menos uma mutação em BRCA1 é de 0,00107 e pelo menos uma mutação em BRCA2 é de 0,00031. Percebe-se que se a probando não tem uma história familiar de câncer de mama ou ovário, a probabilidade dela ter mutação é mínima. E, as probabilidades de mutação para a HF4 são menores que para HF3, se a probando não tivesse câncer de mama e não houvesse diagnóstico da doença na sua história familiar, a probabilidade de ter pelo menos uma mutação é de aproximadamente 0,00011.

Nos três primeiros cenários das duas variações da história familiar HF1 e HF2, pode-se ver que a probabilidade de ter pelo menos uma mutação em BRCA1 é sempre maior do que ter pelo menos uma mutação em BRCA2. Isso ocorre porque a frequência populacional é maior para o gene BRCA1. Porém, no cenário 4, ocorre o inverso: a probabilidade de ter pelo menos uma mutação em BRCA2 é quase quatro vezes a probabilidade de ter pelo menos uma mutação em BRCA1, pois a frequência populacional de BRCA2 é duas vezes a frequência de BRCA1.

Percebe-se que as probabilidades de mutação dada a história familiar de HF1 e HF2 são praticamente iguais, ou seja, possuir ou não a informação dos cônjuges não exerce grande influência no valor da probabilidade final. Porém, quando se supõe que não há nenhum caso

de câncer de mama ou ovário, as probabilidades encontradas para a HF4 são bem diferentes das probabilidades encontradas para a HF1 e HF2.

Tabela 8: Probabilidade de mutação em BRCA1 e/ou BRCA2 em quatro diferentes cenários de frequência de mutação, e quatro histórias familiares diferentes.

História Familiar	Cenário	Frequências		Probabilidades condicionadas a HF		
		f_1	f_2	π	BRCA1	BRCA2
HF1	1	0,000800	0,000300	0,54911	0,31533	0,233930
	2	0,000600	0,000220	0,49622	0,28761	0,208703
	3	0,000450	0,000165	0,44151	0,25587	0,185717
	4	0,003200	0,006900	0,82929	0,15926	0,671707
HF2	1	0,000800	0,000300	0,54911	0,31533	0,233930
	2	0,000600	0,000220	0,49622	0,28761	0,208703
	3	0,000450	0,000165	0,44152	0,25587	0,185717
	4	0,003200	0,006900	0,82929	0,15926	0,671707
HF3	1	0,000800	0,000300	0,00138	0,00107	0,00031
	2	0,000600	0,000220	0,00103	0,00080	0,00023
	3	0,000450	0,000165	0,00077	0,00060	0,00017
	4	0,003200	0,006900	0,00083	0,00037	0,00045
HF4	1	0,000800	0,000300	0,00011	$9,372 \times 10^{-05}$	$1,967 \times 10^{-05}$
	2	0,000600	0,000220	$8,470 \times 10^{-05}$	$7,027 \times 10^{-05}$	$1,442 \times 10^{-05}$
	3	0,000450	0,000165	$6,351 \times 10^{-05}$	$5,270 \times 10^{-05}$	$1,082 \times 10^{-05}$
	4	0,003200	0,006900	0,00083	0,00038	0,00046

5. Implementação no R

Os cálculos foram feitos através de funções em linguagem de programação R. Foi utilizado o software R, versão 2.12, por ser livre e sua linguagem de código-fonte aberto (<http://www.R-project.org>).

Para cada objeto da entrada de dados e função será fornecida uma breve descrição, o código implementado e um exemplo relativo ao probando e a sua história familiar, dada na Figura 4, HF1. As funções se encontram disponíveis no seguinte endereço: www.mat.ufrgs.br/~camey/funcoes.

5.1 Entrada de dados

Nesta seção será descrita a entrada de dados do probando e de sua história familiar. Essas definições estão no arquivo exemplo.r

```
#####  
##### INFORMAÇÃO DOS DADOS DO PROBANDO E SUA HISTÓRIA FAMILIAR #####  
#####
```

```
#####  
##### Informações do Probando #####  
##### #####  
##### São armazenadas em uma matriz 2x4 com as linhas e colunas definidas a seguir. #####  
##### Na primeira linha, especifica-se as informações do probando e, na segunda linha as #####  
##### informações de seu companheiro. #####  
##### #####  
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####  
##### #####  
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença #####  
##### informa-se a idade atual ou do óbito #####  
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####  
##### #####  
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####  
##### #####  
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####  
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####  
#####
```

Exemplo:

```
individuo <- matrix(0,2,4)  
individuo[1,]<- c(1, 47, 1, 0)  
individuo[2,]<- c(0, 60, 0, 0)
```

```
#####  
##### Informações dos Filhos do Probando #####  
##### #####  
##### São armazenadas em uma matriz n.filhos x4 com as linhas e colunas #####  
##### definidas a seguir: #####  
##### #####  
##### n.filhos é o número de filhos do Probando #####  
##### #####  
##### Em cada linha coloca-se a informação de cada filho #####  
##### #####  
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####  
##### #####  
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença #####  
##### informa-se a idade atual ou do óbito #####  
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####  
##### #####  
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####  
##### #####  
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####  
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####  
#####
```

Exemplo:

```
n.filhos <- 1
filhos <-matrix(0, n.filhos,4)
filhos[1,]<- c(1, 32, 0, 0)
```

```
#####
##### Informações dos Irmãos do Probando #####
#####
##### São armazenadas em uma matriz n.irmaos x7, onde n.irmaos é o número #####
##### de irmãos do Probando #####
#####
##### Em cada linha coloca-se a informação de cada irmão #####
#####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
#####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença se #####
##### informa a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
#####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
#####
##### Caso a informação do status de CM e CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
##### na 5ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença se #####
##### informa a idade atual ou do óbito, do seu companheiro #####
#####
##### na 6ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM, do seu companheiro #####
#####
##### na 7ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO, do seu companheiro #####
#####
```

Exemplo:

```
n.irmaos<- 2
irmaos<-matrix(0,n.irmaos,7)
irmaos[1,]<- c(1, 47, 1, 0, 50, 0, 0)
irmaos[2,]<- c(0, 50, 0, 0, 45, 0, 0)
```

```

#####
##### Informações dos Tios Paternos do Probando #####
##### #####
##### São armazenadas em uma matriz n.tiosp x4, onde n.tiosp é o número #####
##### de tios paternos do Probando #####
##### #####
##### Em cada linha coloca-se a informação de cada tio paterno #####
##### #####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
##### #####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença se #####
##### informa a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
##### #####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
##### #####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
#####

```

Exemplo:

```

n.tiosp <- 2
tiosp <- matrix(0,n.tiosp,4)
tiosp[1,]<- c(1, 85, 1, 0)
tiosp[2,]<- c(1, 89, 0, 0)

```

```

#####
##### Informações dos Tios Maternos do Probando #####
##### #####
##### São armazenadas em uma matriz n.tiosm x4, onde n.tiosm é o número de #####
##### tios maternos do Probando #####
##### #####
##### Em cada linha coloca-se a informação de cada tio materno #####
##### #####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
##### #####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença #####
##### informa-se a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
##### #####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
##### #####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
#####

```

Exemplo:

```
n.tiosm <- 2
tiosm <- matrix(0,n.tiosm,4)
tiosm[1,]<- c(1, 85, 0, 0)
tiosm[2,]<- c(1, 79, 0, 0)
```

```
#####
##### Informações dos Sobrinhos do Probando #####
#####
##### São armazenadas em um array (max(n.sobrinhos) x 4 x max(n.irmaos)), onde #####
##### cada matriz representa a informação dos filhos de cada irmão, e cada linha a #####
##### informação de cada filho do respectivo irmão #####
#####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
#####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença se #####
##### informa a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
#####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
#####
```

Exemplo:

```
n.sobrinhos <- rep(0,n.irmaos)
n.sobrinhos[1]<-4
n.sobrinhos[2]<-1
sobrinhos <- array(0,c(max(n.sobrinhos),4,n.irmaos))
sobrinhos[1,,1]<- c(1, 22, 0, 0)
sobrinhos[2,,1]<- c(1, 19, 0, 0)
sobrinhos[3,,1]<- c(1, 16, 0, 0)
sobrinhos[4,,1]<- c(0, 12, 0, 0)
sobrinhos[1,,2]<- c(0, 23, 0, 0)
```

```
#####
##### Informações dos Avôs Paternos do Probando #####
##### #####
##### São armazenadas em uma matriz 2x4, sendo que na primeira linha são especificadas #####
##### as informações da avó paterna e na segunda linha as informações do avô paterno #####
##### #####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
##### #####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença #####
##### informa-se a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
##### #####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
##### #####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
```

Exemplo:

```
avosp <- matrix(0,2,4)
avosp[1,]<- c(1, 75, 0, 0)
avosp[2,]<- c(0, 94, 0, 0)
```

```
#####
##### Informações dos Avôs Maternos do Probando #####
##### #####
##### São armazenadas em uma matriz 2x4, sendo que na primeira linha são especificadas #####
##### as informações da avó materna e na segunda linha as informações do avô materno #####
##### #####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
##### #####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença se #####
##### informa a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
##### #####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
##### #####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
```

Exemplo:

```
avosm <- matrix(0,2,4)
avosm[1,]<- c(1, 65, 0, 1)
avosm[2,]<- c(0, 96, 0, 0)
```

```
#####
##### Informações dos Pais do Probando #####
##### #####
##### São armazenadas em uma matriz 2x4, sendo que na primeira linha são especificadas #####
##### as informações da mãe e na segunda linha as informações do pai #####
##### #####
##### na 1ª coluna: sexo, 0 = masculino e 1 = feminino #####
##### #####
##### na 2ª coluna: idade de início da doença, caso não tenha desenvolvido a doença #####
##### informa-se a idade atual ou do óbito #####
##### Caso a informação da idade seja desconhecida: colocar 999 #####
##### #####
##### na 3ª coluna: status de CM, 0 = se não teve e 1 = se teve CM #####
##### #####
##### na 4ª coluna: status de CO, 0 = se não teve e 1 = se teve CO #####
##### Caso a informação do status de CM ou CO seja desconhecida: colocar 999 #####
#####
```

Exemplo:

```
pais <- matrix(0,2,4)
pais[1,]<- c(1, 70, 0, 1)
pais[2,]<- c(0, 87, 0, 0)
```

5.2 Entrada e cálculo das probabilidades de mutação independente da HF

Nesta seção, será descrita a entrada das frequências populacionais e o cálculo da probabilidade de mutação em cada alelo. Também será descrito o cálculo da probabilidade do *status* genéticos dos pais dado o *status* genético do filho, e a probabilidade do *status* genético do filho dado o *status* genético dos pais. O cálculo dessa probabilidade está no arquivo prob_B1_B2.r

```
#####
##### INFORMAÇÃO DAS PROBABILIDADES E FREQUÊNCIAS POPULACIONAIS #####
#####
#####
##### Informação da frequência populacional do gene B1 #####
##### #####
##### A frequência populacional para o gene B1 é armazenada no objeto f1 #####
#####
```

Exemplo:

```
f1<- 0.00080
```

```
#####
##### Informação da frequência populacional do gene B2 #####
##### #####
##### A frequência populacional para o gene B2 é armazenada no objeto f2 #####
#####
```

Exemplo:

```
f2<- 0.00030
```

```
#####
##### Probabilidade de mutação para o gene B1 #####
##### #####
##### A probabilidade de mutação para o gene B1 é armazenada em um vetor de tamanho 3 #####
##### #####
##### P(B1=i), i=1,2,3 (onde: 1=0, 2=1, 3=2 são os possíveis números de alelos afetados) #####
#####
```

```
PB1<-c((1-f1)^2, 2*f1*(1-f1), f1^2)
```

```
#####
##### Probabilidade de mutação para o gene B2 #####
##### #####
##### A probabilidade de mutação para o gene B2 é armazenada em um vetor de tamanho 3 #####
##### #####
##### P(B2=j), i=1,2,3 (onde: 1=0, 2=1, 3=2 são os possíveis números de alelos afetados) #####
#####
```

```
PB2<-c((1-f2)^2, 2*f2*(1-f2), f2^2)
```

```
#####
##### Probabilidade conjunta de B1 e B2 #####
##### #####
##### A probabilidade conjunta do gene B1 e B2 em uma matriz 3x3, #####
##### #####
##### P(B1,B2)=P(B1)P(B2), pois herdar o gene B1 independe de herdar o gene B2 #####
#####
```

```
PB1B2<- PB1%*%t(PB2)
```

```
#####
##### Probabilidade conjunta dos pais terem mutação em B1 #####
##### #####
##### P(B1mãe,B1pai)=P(B1mãe)P(B1pai), pois é suposto que não há nenhum #####
##### vínculo genético entre os pais. #####
#####
```

```
PB1p <- PB1%*%t(PB1)
```

```
#####  
##### Probabilidade conjunta dos pais terem mutação em B2 #####  
#####  
##### P(B2mãe,B2pai)=P(B2mãe)P(B2pai), pois é suposto que não há nenhum #####  
##### vínculo genético entre os pais. #####  
#####
```

```
PB2p <- PB2%*%t(PB2)
```

```
#####  
##### Probabilidade do status genético do filho dado o status genético dos pais #####  
#####  
##### É armazenada em um array 3x3x3, onde cada matriz representa o número #####  
##### de alelos mutados (0,1,2) que o filho pode ter #####  
#####  
##### Por exemplo: A primeira matriz [,1] representa a probabilidade do status genético #####  
##### de B1 do filho ser zero, dado combinação do status genético dos pais. #####  
##### Dados pela Lei de Mendel #####  
#####  
#####  $P(B1=f|B1mãe=m,B1pai=p)=P.mp.f[m,p,f]$ ,  $f,m,p=0,1,2$  #####  
#####  
##### Lembrando que  $P(B1=f|B1mãe=m,B1pai=p)=P(B2=f|B2mãe=m,B2pai=p)$  #####  
#####
```

```
P.mp.f<-array(0,c(3,3,3))  
P.mp.f[1,,1]<- c(1, 0.5, 0)  
P.mp.f[2,,1]<- c(0.5, 0.25, 0)  
P.mp.f[3,,1]<- c(0, 0, 0)  
P.mp.f[1,,2]<- c(0, 0.5, 1)  
P.mp.f[2,,2]<- c(0.5, 0.5, 0.5)  
P.mp.f[3,,2]<- c(1, 0.5, 0)  
P.mp.f[1,,3]<- c(0, 0, 0)  
P.mp.f[2,,3]<- c(0, 0.25, 0.5)  
P.mp.f[3,,3]<- c(0, 0.5, 1)
```

```
#####
##### Probabilidade conjunta do status genético do filho e dos pais para B1 #####
##### #####
##### É armazenada em um array 3x3x3 #####
##### #####
#####  $P(B1=f, B1M=m, B1P=p)=P(B1=f|B1m\tilde{a}e=m,B1pai=p)P(B1m\tilde{a}e,B1pai), f,m,p=0,1,2$  #####
#####
```

```
Psp1 <- array(0,c(3,3,3))
```

```
#####
##### Probabilidade conjunta do status genético do filho e dos pais para B2 #####
##### #####
##### É armazenada em um array 3x3x3 #####
##### #####
#####  $P(B2=f, B2M=m, B2P=p)=P(B2=f|B2m\tilde{a}e=m,B2pai=p)P(B2m\tilde{a}e,B2pai), f,m,p=0,1,2$  #####
#####
```

```
Psp2 <- array(0,c(3,3,3))
```

```
#####
##### Probabilidade do status genético da mãe e do pai dado o status do filho para B1 #####
##### #####
##### Armazenado em um array 3x3x3 #####
##### #####
#####  $P(B1m\tilde{a}e=m,B1pai=p|B1=f), m,p,f = 0,1,2$  #####
#####
```

```
P.f.mp1 <- array(0,c(3,3,3))
```

```
#####
##### Probabilidade do status genético da mãe e do pai dado o status do filho para B2 #####
##### #####
##### Armazenado em um array 3x3x3 #####
##### #####
#####  $P(B2m\tilde{a}e=m,B2pai=p|B2=f), m,p,f = 0,1,2$  #####
#####
```

```
P.f.mp2 <- array(0,c(3,3,3))
```

```
#####
##### Cálculo das probabilidades Psp1, Psp2 , P.f.mp1 e P.f.mp12 #####
##### #####
##### i = 1, 2, 3, porém 1 representa 0 alelos mutados, 2 representa 1 alelo com mutação #####
##### e 3 representa 2 alelos com mutação #####
#####
```

```

for (i in 1:3) {
  Psp1[, , i] <- P.mp.f[, , i]*PB1p
  Psp2[, , i] <- P.mp.f[, , i]*PB2p
  P.f.mp1[, , i] <- Psp1[, , i]/PB1[i]
  P.f.mp2[, , i] <- Psp2[, , i]/PB2[i]
}

```

5.3 Probabilidade de desenvolver ou não o desfecho dado o *status* genético

Nesta seção, será descrita a função para se obter a probabilidade de um indivíduo desenvolver ou não o desfecho, dado o seu *status* genético de B_1 e B_2 . Essa função está no arquivo `rhos.r`

```

#####
##### Probabilidade de um homem desenvolver ou não o desfecho dado o status genético #####
#####
##### A função "rhoB1B2.H<-function(B1,B2,idade,CM)" retorna o valor da probabilidade #####
##### de um homem desenvolver o desfecho, condicionado ao status de B1 e B2 #####
##### #####
##### B1 = ter genótipo BRCA1= 0,1,2 #####
##### B2 = ter genótipo BRCA2 = 0,1,2 #####
##### #####
##### idade = idade de início da doença, caso não teve a doença é a idade atual ou do óbito #####
##### #####
##### CM = status de câncer de mama, 0 = não teve e 1 = teve CM #####
##### #####
##### Ter duas mutações em BRCA1 é considerado como se tivesse uma, (B1==2) B1<-1 #####
##### Ter duas mutações em BRCA2 é considerado como se tivesse uma, (B2==2) B2<-1 #####
#####

```

```

library(BayesMendel) ##### Carregar o Pacote BayesMendel,
disponível na página
http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html

data(BRCApenet.metaDSL.2008)# Carregar o banco de dados com as
probabilidades de desenvolver câncer de mama ou ovário.

rhoB1B2.H<-function(B1,B2,idade,CM, BRCApenet.metaDSL.2008){
  if (B1==2) B1<-1
  if (B2==2) B2<-1
  if ((CM == 999)|(idade == 999 )){
    rho <-1

```

```

}
if ((CM != 999)&(idade != 999 )){
if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 0)
  rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[1:idade,1]))
if(B1 == 1 & B2==0 & CM == 0)
  rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[1:idade,2]))
if(B1 == 0 & B2==1 & CM == 0)
  rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[1:idade,4]))
if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 0)
  rho<- (1- sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[1:idade,5]))
if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 1)
  rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[idade,1]
if(B1 ==1 & B2==0 & CM == 1)
  rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[idade,2]
if(B1 ==0 & B2==1 & CM == 1)
  rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[idade,4]
if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 1)
  rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fMX[idade,5]
}
return(rho)
}

#####
##### Probabilidade de uma mulher desenvolver ou não o desfecho, #####
##### dado o status genético #####
##### #####
##### A função "rhoB1B2.M<-function(B1,B2,idade,CM,CO)" retorna o valor da probabilidade #####
##### de uma mulher desenvolver o desfecho, condicionado ao status genético de B1 e B2 #####
##### #####
##### B1= ter genótipo BRCA1=0,1,2, B2=ter genótipo BRCA2=0,1,2 #####
##### #####
##### idade= idade de início da doença, caso não teve a doença é a idade atual ou do óbito #####
##### #####
##### CM = status de câncer de mama, 0 = não teve e 1=teve CM #####
##### #####
##### CO = status de câncer de ovário, 0 = não teve e 1=teve CM #####
##### #####
##### Ter duas mutações em BRCA1 é considerado como se tivesse uma, (B1==2) B1<-1 #####
##### Ter duas mutações em BRCA2 é considerado como se tivesse uma, (B2==2) B2<-1 #####
#####

rhoB1B2.M<-function(B1,B2,idade,CM,CO, BRCApenet.metaDSL.2008){
  if (B1==2) B1<-1
  if (B2==2) B2<-1

```

```

if ((CM == 999) | (CO == 999) | (idade == 999 )) {
  rho<-1
}
if ((CM != 999) & (CO != 999) & (idade != 999)){
  if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 0 & CO == 0)
    rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,1]))*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,1]))
  if(B1 == 1 & B2==0 & CM == 0 & CO == 0)
    rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,2]))*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,2]))
  if(B1 ==0 & B2==1 & CM == 0 & CO == 0)
    rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,4]))*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,4]))
  if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 0 & CO == 0)
    rho<- (1-sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,5]))*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,5]))
  if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 0 & CO == 1)
    rho<- (1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,1]))*BRCApenet.metaDSL.2008$f
FY[idade,1]
  if(B1 == 1 & B2==0 & CM == 0 & CO == 1)
    rho<- (1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,2]))*BRCApenet.metaDSL.2008$f
FY[idade,2]
  if(B1 == 0 & B2==1 & CM == 0 & CO == 1)
    rho<- (1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,4]))*BRCApenet.metaDSL.2008$f
FY[idade,4]
  if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 0 & CO == 1)
    rho<- (1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[1:idade,5]))*BRCApenet.metaDSL.2008$f
FY[idade,5]
  if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 1 & CO == 0)
    rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[idade,1]*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,1]))
  if(B1 == 1 & B2==0 & CM == 1 & CO == 0)
    rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[idade,2]*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,2]))
  if(B1 == 0 & B2==1 & CM == 1 & CO == 0)
    rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$fFX[idade,4]*(1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$fFY[1:idade,4]))
  if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 1 & CO == 0)

```

```

    rho<- BRCApenet.metaDSL.2008$ffX[idade, 5] * (1-
sum(BRCApenet.metaDSL.2008$ffY[1:idade, 5]))
    if(B1 == 0 & B2==0 & CM == 1 & CO == 1)
        rho<-
BRCApenet.metaDSL.2008$ffX[idade, 1]*BRCApenet.metaDSL.2008$ffY[idade
, 1]
    if(B1 == 1 & B2==0 & CM == 1 & CO == 1)
        rho<-
BRCApenet.metaDSL.2008$ffX[idade, 2]*BRCApenet.metaDSL.2008$ffY[idade
, 2]
    if(B1 == 0 & B2==1 & CM == 1 & CO == 1)
        rho<-
BRCApenet.metaDSL.2008$ffX[idade, 4]*BRCApenet.metaDSL.2008$ffY[idade
, 4]
    if(B1 == 1 & B2==1 & CM == 1 & CO == 1)
        rho<-
BRCApenet.metaDSL.2008$ffX[idade, 5]*BRCApenet.metaDSL.2008$ffY[idade
, 5]
    }
return(rho)
}

```

5.4 Probabilidade dos filhos terem ou não o desfecho dado *status* dos pais

Nesta seção, será descrito o cálculo da função $D(m_1, m_2, p_1, p_2, n)$, que é a probabilidade dos filhos de um casal terem ou não a doença dado o *status* genético do casal, independente do *status* genético dos filhos. Os cálculos dessa função estão no arquivo dprobi.r.

```

#####
##### CÁLCULO DA FUNÇÃO  $D(m_1, m_2, p_1, p_2, n)$  #####
#####
#####
##### Cálculo da função que incorpora a informação dos filhos #####
#####
##### A função #####
##### "dprobi<-function(genB1m,genB1p,genB2m,genB2p,filhos, n.filhos)" #####
#####
##### genB1m = 0, 1, 2 é o status genético do gene B1 da mãe #####
#####
##### genB1p = 0, 1, 2 é o status genético do gene B1 do pai #####
#####
##### genB2m = 0, 1, 2 é o status genético do gene B2 da mãe #####
#####
##### genB2p = 0, 1, 2 é o status genético do gene B2 do pai #####

```

```
#####
##### filhos é a matriz filhos
#####
##### P.mp.f[genB1m+1,genB1p+1,B2], faz-se genB1m+1 pois a entrada de genB2m é 0,1,2
##### o mesmo ocorre para genB2m, genB1p e genB2p
#####
#####
```

```
dprobi<-function(genB1m, genB1p, genB2m, genB2p, filhos) {
```

```
  if (n.filhos == 0) {
    filhos <- matrix(0,1,4)
    d<-1
  }
  if (is.matrix(filhos)){
d<-rep(0,length(filhos[,1]))
for (n in 1:length(filhos[,1])){
  if (filhos[n,1]==1) {
    for (B1 in 1:3){
      for (B2 in 1:3){
        d[n]<-d[n]+(rhoB1B2.M(B1-1,B2-
          1,filhos[n,2],filhos[n,3],filhos[n,4] ,
          BRCApenet.metaDSL.2008)
          *(P.mp.f[genB1m+1,genB1p+1,B1]
          *P.mp.f[genB2m+1,genB2p+1,B2]))
      }
    }
  }
  if (filhos[n,1]==0) {
    for (B1 in 1:3){
      for (B2 in 1:3){
        d[n]<-d[n]+(rhoB1B2.H(B1-1,B2-
          1,filhos[n,2],filhos[n,3] ,
          BRCApenet.metaDSL.2008)
          *(P.mp.f[genB1m+1,genB1p+1,B1]
          *P.mp.f[genB2m+1,genB2p+1,B2]))
      }
    }
  }
}
}
```

```

if (!is.matrix(filhos)){
d<-0
  if (filhos[1]==1) {
    for (B1 in 1:3){
      for (B2 in 1:3){
        d<-d+(rhoB1B2.M(B1-1,B2-1,filhos[2],filhos[3],filhos[4] ,
          BRCApenet.metaDSL.2008)
          *(P.mp.f[genB1m+1,genB1p+1,B1]
            *P.mp.f[genB2m+1,genB2p+1,B2]))
      }
    }
  }
  if (filhos[1]==0) {
    for (B1 in 1:3){
      for (B2 in 1:3){
        d<-d+(rhoB1B2.H(B1-1,B2-1,filhos[2],filhos[3] ,
          BRCApenet.metaDSL.2008)
          *(P.mp.f[genB1m+1,genB1p+1,B1]
            *P.mp.f[genB2m+1,genB2p+1,B2]))
      }
    }
  }
return(prod(d))
}

```

5.5 Probabilidade dos irmãos, cônjuges e filhos do probando terem ou não o defecho

Nesta seção será descrito cálculo da função $Ds(m_1, m_2, p_1, p_2)$, que incorpora a probabilidade dos irmãos do probando, seus respectivos cônjuges e seus filhos terem ou não a doença independente dos respectivos *status* genético, dado o *status* genético dos pais do probando. Os cálculos dessa função estão no arquivo dsprobi.r.

```

#####
##### CÁLCULO DA FUNÇÃO  $Ds(m_1, m_2, p_1, p_2)$  #####
#####

```

```

#####
##### Cálculo da função que incorpora a informação dos irmãos, seu cônjuges e filhos #####
#####
##### Na função #####
##### "dsprobi<-function(m1,m2,f1,f2,irmaos,sobrinhos)" #####
#####
##### m1 = 0,1,2 é o status genético do gene B1 da mãe #####
#####
##### m2= 0,1,2 é o status genético do gene B2 da mãe #####
#####
##### f1 = 0,1,2 é o status genético do gene B1 do pai #####
#####
##### f2 = 0,1,2 é o status genético do gene B2 do pai #####
#####
##### irmaos é a matriz dos irmãos do probando #####
##### sobrinhos é um arry com a informação dos filhos de cada irmão #####
#####

dsprobi<-function(m1,m2,f1,f2,irmaos,sobrinhos){
dsprob <- rep(0,n.irmaos)

#####
##### B1=1, 2, 3 que equivale a 0,1,2 mutações #####
#####
##### B2=1, 2, 3 que equivale a 0,1,2 mutações #####
#####
##### É necessário subtrair 1 de B1 (B1.i-1) para termos B1=0,1,2, #####
##### o mesmo vale para B2.i. Pois se torna mais fácil pensar em 0, 1 ou 2 mutações #####
#####
##### B1.i e B2.i são os genes do sexo feminino #####
#####
##### B1.c e B2.c são os genes do sexo masculino #####
#####
##### P.mp.f[m1+1,f1+1,B1.i], faz-se m1+1 pois a entrada é 0,1,2, idem para m2, f1 e f2 #####
#####

for (n in 1:n.irmaos){
  if (n.sobrinhos[n] ==0) {# caso o n-ésimo irmão não tem filhos
    if (irmaos[n,1]==1) {# se o n-ésimo irmão é do sexo feminino
      for (B1.i in 1:3){
        for (B2.i in 1:3){
          dsprob[n]<-dsprob[n]+(rhoB1B2.M(B1.i-1,B2.i-
            1,irmaos[n,2],irmaos[n,3],irmaos[n,4],
            BRCApenet.metaDSL.2008)

```

```

        * (P.mp.f[m1+1, f1+1, B1.i]
        *P.mp.f[m2+1, f2+1, B2.i]))
    }
  }
}
if (irmaos[n,1]==0) {# se o n-ésimo irmão é do sexo masculino
  for (B1.i in 1:3){
    for (B2.i in 1:3){
      dsprob[n]<-dsprob[n]+(rhoB1B2.H(B1.i-1, B2.i-
        1, irmaos[n,2], irmaos[n,3] ,
        BRCApenet.metaDSL.2008)
        * (P.mp.f[m1+1, f1+1, B1.i]
        *P.mp.f[m2+1, f2+1, B2.i]))
    }
  }
}
if (n.sobrinhos[n] !=0){# caso o n-ésimo irmão tenha filhos
  if (irmaos[n,1]==1) {
    for (B1.i in 1:3){
      for (B2.i in 1:3){
        for (B1.c in 1:3){
          for (B2.c in 1:3){
            dsprob[n]<-(dsprob[n]+(rhoB1B2.M(B1.i-1, B2.i-
              1, irmaos[n,2], irmaos[n,3], irmaos[n,4] ,
              BRCApenet.metaDSL.2008)
              * (P.mp.f[m1+1, f1+1, B1.i]
              *P.mp.f[m2+1, f2+1, B2.i]))
              *(rhoB1B2.H(B1.c-1, B2.c-
                1, irmaos[n,5], irmaos[n,6] ,
                BRCApenet.metaDSL.2008)
              *PB1B2[B1.c, B2.c]) *dprobi(B1.i-1, B1.c-
                1, B2.i-1, B2.c-
                1, sobrinhos[1:n.sobrinhos[n], , n]))
          }
        }
      }
    }
  }
}
}

```

```

}
if (irmaos[n,1]==0) {
for (B1.i in 1:3){
  for (B2.i in 1:3){
    for (B1.c in 1:3){
      for (B2.c in 1:3){
        dsprob[n]<-(dsprob[n]+(rhoB1B2.H(B1.i-1,B2.i-
          1,irmaos[n,2],irmaos[n,3] ,
          BRCApenet.metaDSL.2008)
          *(P.mp.f[m1+1,f1+1,B1.i]
          *P.mp.f[m2+1,f2+1,B2.i]))
          *(rhoB1B2.M(B1.c-1,B2.c-
          1,irmaos[n,5],irmaos[n,6],irmaos[n,7]
          , BRCApenet.metaDSL.2008)
          *PB1B2[B1.c,B2.c])
          *dprobi(B1.i-1,B1.c-1,B2.i-1,B2.c-
          1,sobrinhos[1:n.sobrinhos[n],,n])) }
      }
    }
  }
}
return(prod(dsprob))
}

```

5.6 Probabilidade dos tios e avôs terem ou não o desfecho dado *status* de um dos pais do probando

Nesta seção, será descrito o cálculo da função $Av(f_1, f_2)$, que incorpora a probabilidade dos tios e avôs terem ou não a doença, dado o *status* genético de um dos pais do probando (f_1, f_2). Os cálculos dessa função estão no arquivo Ugprobi.r.

```

#####
##### CÁLCULO DA FUNÇÃO  $Av(f_1, f_2)$  #####
#####
#####
##### Cálculo da função que incorpora a informação dos tios e dos avôs #####
#####
##### Na função #####
##### "Ugprobi<-function(B1.pais,B2.pais,avos,n.tios,tios)" #####
#####
##### B1.pais = 0,1,2 é o status genético do gene B1 dos pais do probando #####

```

```
#####
##### B2.pais= 0,1,2 é o status genético do gene B2 dos pais do probando
#####
##### Se o cálculo for para os avôs maternos, B1.pais e B2.pais são para a mãe
#####
##### e a matriz avos é uma matriz com a informação dos avôs maternos
##### a matriz tios é para tios maternos
#####
##### B1.i=1,2,3 que equivale a 0,1,2 mutações, correspondem aos genes do sexo feminino
#####
##### B2.i=1,2,3 que equivale a 0,1,2 mutações, sexo feminino
#####
##### É necessário subtrair 1 de B1 (B1-1) para termos B1=0,1,2, o mesmo vale para B2.
##### Pois se torna mais fácil pensar em 0,1 ou 2 mutações.
#####
#####
```

```
Ugprobi<-function(B1.pais,B2.pais,avos,n.tios,tios){
  if (n.tios ==0){
    ugprob <- 0
    if (avos[1,1]==1) {
      for (B1.i in 1:3){
        for (B2.j in 1:3){
          for (B1.k in 1:3){
            for (B2.l in 1:3){
              ugprob<-(ugprob+(rhoB1B2.M(B1.i-1,B2.j-
                1,avos[1,2],avos[1,3],avos[1,4] ,
                BRCApenet.metaDSL.2008)
                *rhoB1B2.H(B1.k-1,B2.l-1,avos[2,2],avos[2,3] ,
                BRCApenet.metaDSL.2008)
                *(P.f.mp1[B1.i,B1.k,B1.pais+1]
                *P.f.mp2[B2.j,B2.l,B2.pais+1])))
            }
          }
        }
      }
    }
  }
  if (n.tios !=0){
    ugprob <- 0
    if (avos[1,1]==1) {
      for (B1.i in 1:3){
```

```

for (B2.j in 1:3){
  for (B1.k in 1:3){
    for (B2.l in 1:3){
      ugprob<-(ugprob+(rhoB1B2.M(B1.i-1,B2.j-
        1,avos[1,2],avos[1,3],avos[1,4] ,
        BRCApenet.metaDSL.2008)
      *rhoB1B2.H(B1.k-1,B2.l-
        1,avos[2,2],avos[2,3] ,
        BRCApenet.metaDSL.2008)
      *(P.f.mp1[B1.i,B1.k,B1.pais+1]
      *P.f.mp2[B2.j,B2.l,B2.pais+1]))
      *dprobi(B1.i-1,B1.k-1,B2.j-1,B2.l-
        1,tios))
    }
  }
}
}
return(ugprob)
}

```

5.7 Probabilidade da história familiar do probando

Nesta seção, será descrito cálculo da função $Ap(b_1, b_2)$, que incorpora a probabilidade de toda a família do probando ter ou não a doença, dado o *status* genético do probando (b_1, b_2) . Os cálculos dessa função estão no arquivo UPprobi.r.

```

#####
##### CÁLCULO DA FUNÇÃO  $Ap(b_1, b_2)$  #####
#####
#####
##### Cálculo da função que incorpora a informação da HF #####
#####
##### Na função #####
##### "UPprobi<-function(B1,B2,avosp,avosm,n.tiosp,n.tiosm, #####
##### tiosp,tiosm, pais,n.irmaos,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos)" #####
#####
##### B1 = 0,1,2 é o status genético do gene B1 do probando #####
#####
##### B2 = 0,1,2 é o status genético do gene B2 do probando #####
#####

```

```
##### B1.i =1,2,3 que equivale a 0,1,2 mutações, representam os genes do sexo feminino #####
#####
##### B2.j =1,2,3 que equivale a 0,1,2 mutações, sexo feminino #####
#####
##### B1.k e B2.l representam os genes para o sexo masculino #####
#####
##### É necessário subtrair 1 de B1.i (B1.i-1) para termos B1=0,1,2, o mesmo vale para B2. #####
##### Pois se torna mais fácil pensar em 0,1 ou 2 mutações. #####
#####
```

```
UPprobi<-function(B1,B2,avosp,avosm,n.tiosp,n.tiosm,tiosp,tiosm,
                 pais,n.irmaos,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos){
```

```
UPprob <- 0
```

```
  if (avos[1,1]==1) {
```

```
    for (B1.i in 1:3){
```

```
      for (B2.j in 1:3){
```

```
        for (B1.k in 1:3){
```

```
          for (B2.l in 1:3){
```

```
            UPprob<-(UPprob+(rhoB1B2.M(B1.i-1,B2.j-
              1,pais[1,2],pais[1,3],pais[1,4] ,
              BRCApenet.metaDSL.2008)
```

```
              *rhoB1B2.H(B1.k-1,B2.l-1,pais[2,2],pais[2,3] ,
              BRCApenet.metaDSL.2008)
```

```
              *(P.f.mp1[B1.i,B1.k,B1+1]
              *P.f.mp2[B2.j,B2.l,B2+1]))
```

```
              * Ugprobi(B1.i-1,B2.j-1,avosm,n.tiosm,tiosm)
```

```
              * Ugprobi(B1.k-1,B2.l-1,avosp,n.tiosp,tiosp))
```

```
          }
```

```
        }
```

```
      }
```

```
    }
```

```
  }
```

```
  if (n.irmaos !=0){
```

```
    UPprob <-0
```

```
    if (avos[1,1]==1) {
```

```
      for (B1.i in 1:3){
```

```
        for (B2.j in 1:3){
```

```
          for (B1.k in 1:3){
```

```
            for (B2.l in 1:3){
```

```

UPprob<- (UPprob+ (rhoB1B2.M(B1.i-1,B2.j-
    1,pais[1,2],pais[1,3],pais[1,4] ,
    BRCApenet.metaDSL.2008)
    *rhoB1B2.H(B1.k-1,B2.l-1,pais[2,2],pais[2,3] ,
    BRCApenet.metaDSL.2008)
    *(P.f.mp1[B1.i,B1.k,B1+1]
    *P.f.mp2[B2.j,B2.l,B2+1]))
    *dsprobi(B1.i-1,B2.j-1,B1.k-1,B2.l-
    1,irmaos,sobrinhos)
    *Ugprobi(B1.i-1,B2.j-1,avosm,n.tiosm,tiosm)
    *Ugprobi(B1.k-1,B2.l-1,avosp,n.tiosp,tiosp))
    }
    }
    }
    }
}
return(UPprob)
}

```

5.8 Probabilidade da história familiar dado o *status* de B_1 e B_2

Nesta seção, será descrito cálculo da função $P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]$, ou seja, a probabilidade da história familiar do probando, incorporando a sua própria informação e condicionada ao *status* b_1, b_2 do probando. Os cálculos dessa função estão no arquivo `probi_Final.r`.

```

#####
##### CÁLCULO DA PROBABILIDADE  $P[HF | B_1 = b_1, B_2 = b_2]$  #####
#####

#####
##### Cálculo da probabilidade da história familiar dado status de B1 e B2 #####
#####
##### Na função #####
##### "Prob_Final<-function(B1,B2,avosp,avosm,n.tiosp #####
##### tiosp,tiosm,pais,n.irmaos,irmaos,n.sobrinhos, #####
##### sobrinhos,n.filhos,filhos,individuo)" #####
#####
##### B1 = 0,1,2 é o status genético do gene B1 do probando #####
#####
##### B2 = 0,1,2 é o status genético do gene B2 do probando #####

```

```

##### B1.k e B2.l representam o status genético do sexo masculino #####
##### #####
##### É necessário subtrair 1 de B1.k (B1.k-1) para termos B1=0,1,2, o mesmo vale para B2. #####
##### Pois se torna mais fácil pensar em 0,1 ou 2 mutações. #####
#####

```

```

Prob_Final<-function(B1,B2,avosp,avosm,n.tiosp,n.tios.m,tiosp,
tiosm,pais,n.irmaos,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos,n.filhos,filhos,ind
ividuo){
  if (individuo[1,1]==1) {
    ProbiFinal<-0
    for (B1.k in 1:3){
      for (B2.l in 1:3){
        ProbiFinal<-(ProbiFinal+ (rhoB1B2.H(B1.k-1,B2.l-
          1,individuo[2,2],individuo[2,3])
          *PB1B2[B1.k,B2.l]
          *dprobi(B1,B1.k-1,B2,B2.l-1,filhos)))
      }
    }
    ProbiFinal<-
    (rhoB1B2.M(B1,B2,individuo[1,2],individuo[1,3],individuo[1,4])
    *UPprobi(B1,B2,avosp,avosmm,n.tiosp,n.tios.m,tiosp,tiosm,pais,
    n.irmaos,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos)
    *ProbiFinal)
  }
  if (individuo[1,1]==0) {
    ProbiFinal<-0
    for (B1.k in 1:3){
      for (B2.l in 1:3){
        ProbiFinal<-(ProbiFinal+ (rhoB1B2.M(B1.k-1,B2.l-
          1,individuo[2,2],individuo[2,3],individuo[2,4])
          *PB1B2[B1.k,B2.l]
          *dprobi(B1.k-1,B1,B2.l-1,B2,filhos)))
      }
    }
    ProbiFinal<-(rhoB1B2.H(B1,B2,individuo[1,2],individuo[1,3])

```

```

        *UPprobi(B1,B2,avosp,avosmm,n.tiosp,n.tiosm,tiosp,tiosm,pais,n
        .irmaos,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos)
        *ProbiFinal)
    }
return(ProbiFinal)
}
P_HF_B1_B2 <- matrix(0,nrow = 3, ncol=3)
for (B1 in 0:2){
  for (B2 in 0:2) {
    P_HF_B1_B2[B1+1,B2+1]<-
    Prob_Final(B1,B2,avosp,avosm,n.tiosp,n.tiosm,tiosp,tiosm,pais,n.irma
    os,irmaos,n.sobrinhos,sobrinhos,n.filhos,filhos,individuo)
  }
}
P_HF_B1_B2
PB1<-c((1-f1)^2,f1*(1-f1),f1^2) # P(B1=i), i=1,2,3 (0,1,2)
PB2<-c((1-f2)^2,f2*(1-f2),f2^2) # P(B2=j), j=1,2,3 (0,1,2)
P_HF <- matrix(0,nrow = 3, ncol=3) # Probabilidade da HF
P_B1_B2_HF <- matrix(0,nrow = 3, ncol=3) ### Probabilidade do
status genético dado a HF

for (B1 in 0:2){
  for (B2 in 0:2) {

    P_HF[1,B1+1]<- (P_HF_B1_B2[1,B1+1]**PB1[B1+1]**PB2[1])
    P_HF[2,B1+1]<- (P_HF_B1_B2[2,B1+1]**PB1[B1+1]**PB2[2])
    P_HF[3,B1+1]<- (P_HF_B1_B2[3,B1+1]**PB1[B1+1]**PB2[3])

    P_B1_B2_HF[1,B1+1] <- P_HF[1,B1+1]/ sum(P_HF)
    P_B1_B2_HF[2,B1+1] <- P_HF[2,B1+1]/ sum(P_HF)
    P_B1_B2_HF[3,B1+1] <- P_HF[3,B1+1]/ sum(P_HF)
  }
}

P_B1_B2_HF ### Probabilidade do status genético dado a HF

```

6. Considerações Finais

Pelo fato de os genes BRCA1 e BRCA2 serem os genes mais associados ao câncer de mama e ao câncer de ovário, o cálculo da probabilidade de mutação baseado na história familiar foi feito para englobar dois genes, porém as fórmulas podem ser estendidas para mais genes ou para apenas um.

No final deste trabalho, quando as probabilidades dos exemplos já estavam sendo calculadas, foi encontrado o programa BayesMendel (Parmigiani, G. *et al* , 2010, <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html>). Este programa serve para calcular a probabilidade de um probando ter mutação em BRCA1 e/ou BRCA2 dada a sua história familiar e a estimativa de risco para o probando desenvolver ou não o fenótipo em uma determinada idade.

A maior dificuldade foi encontrar as probabilidades para um indivíduo desenvolver a doença, dado o *status* genético de BRCA1 e BRCA2, pois, inicialmente, tinha-se somente o conhecimento do gráfico das distribuições, porém, ao final do trabalho, encontrou-se o banco BRCApenet.metaDSL.2008.

As probabilidades de mutação poderão ser calculadas para a população brasileira quando for conhecida a probabilidade de desenvolver câncer de mama ou ovário, dado o *status* genético de BRCA1 e BRCA2, para essa população. E, conhecendo-se os fatores de risco pessoais para câncer de mama, poderá ser obtido um modelo de risco que calcule a probabilidade da probanda desenvolver esta patologia.

Referências Bibliográficas

BayesMendel Lab, <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html>, acessado em 08.11.10

CHEN Sining and PARMIGIANI Giovanni, **Meta-Analysis of BRAC1 and BRCA2 Penetrance**, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 25, No. 11, Abril, 2007.

CHEN Sining, WANG Wenyi, BROMAN Karl, KATKI Hormuzd A., PARMIGIANI Giovanni, **BayesMendel: An R Environment for Mendelian Risk Prediction**, Johns Hopkins University, 2004.

CORTESI Laura, MASINI Cristina, CIRILLI Claudia *et al* , **Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer**, *BMC Cancer*, 2010.

EASTON, Douglas F., FORD, Deborah, BISHOP, D. Timothy and The Breast Cancer Linkage Consortium, **Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation Carriers**, *Am. J. Hum. Genet.* 56:265-271, 1995.

Fleury Medicina e Saúde, <http://www.fleury.com.br/Pages/Default.aspx>, acessado em 29/11/10.

FORD, Deborah, EASTON, Douglas, STRATTON, M., NAROD S. *et al*, **Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families**, *Am. J. Genet.* 62:676-689, 1998.

FREEDMAN Andrew N., SEMINARA Daniela, GAIL Mitchell H., HARTGE Patricia, COLDITZ Graham A., BARBASH Rachel B., PFEIFFER Ruth M. **Cancer Risk Prediction Models: A Workshop on Development, Evaluation, and Application**, *Journal of the National Cancer Institute*, Volume 97, No. 10, Maio, 2005.

GRIFFITHS, Anthony J., WESSLER, Susan R., LEWONTIN, Richard C., CARROLL Sean B. **Introdução à Genética**, Ed. Guanabara Koogan, 2008, cap. 1.6 e 15.6, pg. 17, 467-469.

LINDOR, Noralane M., McMaster Mary L., LINDOR, Carl J., GREENE, Mark H. **Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes**. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, No. 38, 2008, cap. 6 e 7, pg. 23 e 28.

MOOD, Alexander McFarlane. **Introduction To The Theory of Statistics**, 1974, pg. 34 e 35.

NUSSBAUM, Robert L., MCENNES, Roderick R., WILLARD, Huntington F. **Genética Médica**, Ed. Elsevier, 7ª edição, 2008, cap 11 e 19, pg. 243-245, 439-443.

OTT Jurg, **Estimation of the Recombination Fraction in Human Pedigrees: Efficient Computation of the Likelihood for Human Linkage Studies**, *Am J. Hum Genet* 26:588-597, 1974.

PARMIGIANI, Giovanni, BERRY Donald A. and AGUILAR Omar, **Determining Carrier Probabilities for Breast Cancer-Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2**, Am J. Hum. Genet. 62:145-158, 1998.

PARMIGIANI, Giovanni, CHEN, Sining, WANG, Wenyi, KATKI, Hormuzd and BLACKFORD, Amanda. **BayesMendel: Determining Carrier Probabilities for Cancer Susceptibility Genes**, R package version 2.0-5, 2010, <http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel>

PAULINO, Wilson Roberto. **Biologia**, 9ª ed., 2006, pg. 316.

R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna- Austria, 2009, <http://www.R-project.org>

REGATEIRO, Fernando J. **Manual de Genética Médica**, Ed. COIMBRA 2007, pg. 98 e 102.

SANCHEZ, Gerardo J., CHILDS Barton and VALLE David, **Human Disease Genes**, Nature, Volume 409, No. 15, Fevereiro, 2001.

TAI, Yu-Chuan, DOMCHEK Susan, PARMIGIANI, Giovanni, CHEN Sining. **Breast Cancer Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers**. JNCI | Brief communication, 1811-1814, Vol. 99, Issue 23, Dezembro, 2007

TYRER Jonathan, DUFFY Stephen W. and Cuzick Jack, **A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors**, Statistics in Medicine, 23:1111-1130, 2004.

Anexo 1

Probabilidade de uma mulher desenvolver Câncer de Mama dado <i>status</i> genético				
Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
1	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011733
2	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011732
3	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011731
4	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011729
5	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011728
6	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011727
7	0,00000000	0,00000000	0,00000000	0,00011725
8	0,00000001	0,00000066	0,00000035	0,00011724
9	0,00000004	0,00000265	0,00000141	0,00011722
10	0,00000010	0,00000661	0,00000353	0,00011721
11	0,00000015	0,00000992	0,00000530	0,00011720
12	0,00000019	0,00001257	0,00000671	0,00011718
13	0,00000027	0,00001786	0,00000953	0,00011717
14	0,00000055	0,00003637	0,00001942	0,00011716
15	0,00000085	0,00005621	0,00003001	0,00011714
16	0,00000115	0,00007604	0,00004060	0,00023425
17	0,00000146	0,00009653	0,00005155	0,00023419
18	0,00000202	0,00013355	0,00007132	0,00023414
19	0,00000403	0,00026640	0,00014227	0,00046815
20	0,00000630	0,00041635	0,00022238	0,00070186
21	0,00000856	0,00053585	0,00028956	0,00077242
22	0,00001084	0,00064269	0,00035140	0,00104084
23	0,00001440	0,00080851	0,00044730	0,00117789
24	0,00002577	0,00137001	0,00076698	0,00212847
25	0,00003846	0,00193491	0,00109641	0,00296382
26	0,00005113	0,00243293	0,00139571	0,00369216
27	0,00006380	0,00286987	0,00166714	0,00439881
28	0,00007933	0,00337192	0,00198385	0,00522247
29	0,00011189	0,00449170	0,00267699	0,00715071
30	0,00014730	0,00557848	0,00336938	0,00893446
31	0,00018272	0,00652101	0,00399332	0,01056588
32	0,00021811	0,00732822	0,00455153	0,01181799
33	0,00025696	0,00812108	0,00511731	0,01315185
34	0,00031642	0,00939871	0,00601020	0,01524347
35	0,00037931	0,01057453	0,00686563	0,01712272
36	0,00044220	0,01155541	0,00762061	0,01865670
37	0,00050507	0,01235741	0,00828071	0,01983468
38	0,00057448	0,01314729	0,00895431	0,02083695
39	0,00068325	0,01461146	0,01011723	0,02257664
40	0,00079853	0,01592909	0,01121913	0,02403353
41	0,00091379	0,01697470	0,01216675	0,02504696
42	0,00102900	0,01777443	0,01296977	0,02564861
43	0,00114540	0,01837472	0,01365342	0,02603806
44	0,00126906	0,01888690	0,01429396	0,02658664
45	0,00139388	0,01922520	0,01482201	0,02686159
46	0,00151864	0,01939487	0,01523394	0,02682742
47	0,00164331	0,01941905	0,01554027	0,02652308
48	0,00176238	0,01925925	0,01570242	0,02597458
49	0,00184813	0,01867030	0,01550724	0,02495667
50	0,00192827	0,01801181	0,01523647	0,02381901
51	0,00200832	0,01735162	0,01494458	0,02271256
52	0,00208826	0,01669453	0,01463538	0,02158256
53	0,00217100	0,01606622	0,01433165	0,02054453

Probabilidade de uma mulher desenvolver Câncer de Mama dado *status* genético

Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
54	0,00227110	0,01556453	0,01412342	0,01981966
55	0,00237396	0,01507086	0,01390747	0,01907881
56	0,00247667	0,01456883	0,01366864	0,01831702
57	0,00257922	0,01406319	0,01341081	0,01752765
58	0,00268342	0,01356711	0,01314639	0,01669348
59	0,00279827	0,01312394	0,01291843	0,01571091
60	0,00291474	0,01268534	0,01268109	0,01475495
61	0,00303500	0,01226170	0,01244507	0,01384880
62	0,00314289	0,01179168	0,01214779	0,01300708
63	0,00323936	0,01129212	0,01180452	0,01220155
64	0,00332539	0,01077655	0,01142820	0,01138606
65	0,00340194	0,01025572	0,01102965	0,01061733
66	0,00347000	0,00973812	0,01061796	0,00990989
67	0,00353066	0,00923048	0,01020088	0,00926288
68	0,00353066	0,00873795	0,00978474	0,00864450
69	0,00353066	0,00826428	0,00937468	0,00798767
70	0,00353066	0,00781213	0,00897473	0,00737965
71	0,00353066	0,00779120	0,00895911	0,00721178
72	0,00353066	0,00776233	0,00893443	0,00704787
73	0,00353066	0,00772673	0,00890208	0,00689773
74	0,00353066	0,00768556	0,00886334	0,00680703
75	0,00353066	0,00763990	0,00881946	0,00672538
76	0,00353066	0,00758936	0,00876996	0,00663622
77	0,00353066	0,00752802	0,00870798	0,00654308
78	0,00353066	0,00744907	0,00862557	0,00642450
79	0,00353066	0,00734625	0,00851540	0,00617826
80	0,00353066	0,00721385	0,00837072	0,00591859
81	0,00353066	0,00704857	0,00818755	0,00567421
82	0,00353066	0,00685472	0,00797073	0,00543643
83	0,00353066	0,00663816	0,00772696	0,00521396
84	0,00353066	0,00640433	0,00746245	0,00501789
85	0,00353066	0,00615827	0,00718299	0,00483059
86	0,00353066	0,00590451	0,00689384	0,00465050
87	0,00353066	0,00564689	0,00659943	0,00447732
88	0,00353066	0,00538882	0,00630377	0,00428808
89	0,00353066	0,00513346	0,00601057	0,00397238
90	0,00353066	0,00488375	0,00572326	0,00365462
91	0,00353066	0,00464241	0,00544510	0,00335628
92	0,00353066	0,00441205	0,00517921	0,00307367
93	0,00353066	0,00419515	0,00492853	0,00280920
94	0,00353066	0,00399404	0,00469588	0,00256403
95	0,00353066	0,00381093	0,00448394	0,00233183
96	0,00353066	0,00361389	0,00425518	0,00214164
97	0,00353066	0,00342207	0,00403211	0,00196955
98	0,00353066	0,00323518	0,00381443	0,00181352
99	0,00353066	0,00305294	0,00360186	0,00167177
100	0,00353066	0,00287509	0,00339409	0,00154276
101	0,00353066	0,00270138	0,00319086	0,00142515
102	0,00353066	0,00253153	0,00299189	0,00131776
103	0,00353066	0,00236532	0,00279691	0,00121954
104	0,00353066	0,00220251	0,00260566	0,00112959
105	0,00353066	0,00204284	0,00241788	0,00104709
106	0,00353066	0,00188611	0,00223334	0,00097133
107	0,00353066	0,00173208	0,00205177	0,00090167
108	0,00353066	0,00158053	0,00187295	0,00083754
109	0,00353066	0,00143126	0,00169664	0,00077845
110	0,00353066	0,00128404	0,00152260	0,00072393

*B00=BRCA1/2=0 alelos mutados, B10=BRCA1=1 alelo, B01=BRCA2=1 alelo, B11=BRCA1/2=1 alelo

Anexo 2

Probabilidade de uma mulher desenvolver Câncer de Ovário dado <i>status</i> genético				
Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
1	0,00000003	0,00000169	0,00000029	0,00006273
2	0,00000026	0,00001468	0,00000249	0,00006273
3	0,00000050	0,00002823	0,00000478	0,00006272
4	0,00000081	0,00004573	0,00000775	0,00006272
5	0,00000115	0,00006493	0,00001100	0,00006271
6	0,00000150	0,00008468	0,00001435	0,00012542
7	0,00000184	0,00010387	0,00001760	0,00012541
8	0,00000229	0,00012926	0,00002190	0,00012539
9	0,00000339	0,00019132	0,00003242	0,00025074
10	0,00000459	0,00025900	0,00004390	0,00025068
11	0,00000579	0,00032663	0,00005537	0,00031327
12	0,00000699	0,00039420	0,00006684	0,00031317
13	0,00000820	0,00046225	0,00007841	0,00043830
14	0,00000942	0,00053079	0,00009007	0,00056327
15	0,00001067	0,00060091	0,00010201	0,00062549
16	0,00001190	0,00066978	0,00011376	0,00081261
17	0,00001315	0,00073965	0,00012570	0,00099930
18	0,00001426	0,00080150	0,00013629	0,00106068
19	0,00001471	0,00082614	0,00014058	0,00112187
20	0,00001505	0,00084454	0,00014381	0,00112060
21	0,00001539	0,00086712	0,00015068	0,00112762
22	0,00001572	0,00088928	0,00015769	0,00113472
23	0,00001613	0,00091612	0,00016579	0,00114191
24	0,00001704	0,00097165	0,00017945	0,00121303
25	0,00001804	0,00103271	0,00019465	0,00115650
26	0,00001902	0,00109301	0,00021026	0,00122863
27	0,00002002	0,00115484	0,00022675	0,00123654
28	0,00002111	0,00122226	0,00024496	0,00117907
29	0,00002290	0,00133076	0,00027225	0,00138462
30	0,00002480	0,00144629	0,00030206	0,00152621
31	0,00002669	0,00156186	0,00033303	0,00166942
32	0,00002858	0,00167801	0,00036533	0,00174703
33	0,00003064	0,00180471	0,00040122	0,00202826
34	0,00003362	0,00198630	0,00045096	0,00231236
35	0,00003674	0,00217688	0,00050480	0,00273587
36	0,00003988	0,00236927	0,00056124	0,00316289
37	0,00004301	0,00256156	0,00061994	0,00345483
38	0,00004679	0,00279303	0,00069071	0,00395671
39	0,00005447	0,00325809	0,00082345	0,00439137
40	0,00006281	0,00376277	0,00097227	0,00482757
41	0,00007114	0,00426614	0,00112743	0,00533488
42	0,00007946	0,00476738	0,00128907	0,00570190
43	0,00008840	0,00530347	0,00146780	0,00635069
44	0,00010091	0,00605012	0,00171458	0,00728022
45	0,00011401	0,00682560	0,00198186	0,00834593
46	0,00012711	0,00759227	0,00225996	0,00933150
47	0,00014022	0,00834869	0,00254920	0,01037506
48	0,00015333	0,00909219	0,00284950	0,01140139
49	0,00016654	0,00982668	0,00316283	0,01226667
50	0,00017976	0,01054469	0,00348763	0,01317994
51	0,00019297	0,01124307	0,00382350	0,01399753
52	0,00020619	0,01192104	0,00417083	0,01478739
53	0,00021909	0,01255779	0,00452276	0,01561456

Probabilidade de uma mulher desenvolver Câncer de Ovário dado <i>status</i> genético				
Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
54	0,00023026	0,01307225	0,00484912	0,01660730
55	0,00024112	0,01354720	0,00517830	0,01741867
56	0,00025197	0,01399902	0,00551639	0,01831486
57	0,00026282	0,01442727	0,00586343	0,01915427
58	0,00027443	0,01487220	0,00623651	0,01980573
59	0,00029058	0,01553250	0,00672366	0,02033834
60	0,00030748	0,01619193	0,00724012	0,02069379
61	0,00032317	0,01674399	0,00773895	0,02106145
62	0,00033717	0,01716763	0,00820682	0,02137576
63	0,00034972	0,01747926	0,00864684	0,02157834
64	0,00036102	0,01769494	0,00906248	0,02156284
65	0,00037131	0,01783009	0,00945761	0,02156578
66	0,00038083	0,01790057	0,00983706	0,02152804
67	0,00038992	0,01792589	0,01020872	0,02139844
68	0,00039897	0,01792497	0,01058155	0,02128405
69	0,00040835	0,01791478	0,01096489	0,02132434
70	0,00041844	0,01791025	0,01136837	0,02130540
71	0,00042948	0,01783169	0,01151336	0,02105137
72	0,00044120	0,01775459	0,01166639	0,02070474
73	0,00045321	0,01766097	0,01181607	0,02031790
74	0,00046511	0,01753551	0,01195176	0,01973896
75	0,00047651	0,01736547	0,01206355	0,01911279
76	0,00048708	0,01714352	0,01214441	0,01848404
77	0,00049685	0,01687546	0,01219600	0,01788781
78	0,00050592	0,01656959	0,01222199	0,01722409
79	0,00051436	0,01623345	0,01222589	0,01656802
80	0,00052230	0,01587387	0,01221102	0,01589235
81	0,00052971	0,01549387	0,01217811	0,01525789
82	0,00053617	0,01508448	0,01211832	0,01463400
83	0,00054114	0,01463607	0,01202135	0,01394965
84	0,00054409	0,01414153	0,01187789	0,01297267
85	0,00054447	0,01359599	0,01167959	0,01205058
86	0,00054187	0,01299928	0,01142148	0,01116113
87	0,00053633	0,01236290	0,01110881	0,01038324
88	0,00052802	0,01169952	0,01074885	0,00962941
89	0,00051709	0,01101992	0,01034835	0,00881501
90	0,00050370	0,01033311	0,00991344	0,00807337
91	0,00048800	0,00964599	0,00944929	0,00739682
92	0,00047002	0,00896233	0,00895874	0,00677855
93	0,00044979	0,00828456	0,00844386	0,00616922
94	0,00042733	0,00761428	0,00790639	0,00550114
95	0,00040266	0,00695240	0,00734772	0,00485158
96	0,00038245	0,00641060	0,00688868	0,00441723
97	0,00036224	0,00590336	0,00644449	0,00402991
98	0,00034204	0,00542745	0,00601411	0,00368355
99	0,00032183	0,00497994	0,00559653	0,00337301
100	0,00030162	0,00455812	0,00519080	0,00309387
101	0,00028141	0,00415953	0,00479601	0,00284235
102	0,00026120	0,00378186	0,00441128	0,00261520
103	0,00024100	0,00342301	0,00403577	0,00240961
104	0,00022079	0,00308102	0,00366866	0,00222314
105	0,00020058	0,00275407	0,00330917	0,00205367
106	0,00018037	0,00244046	0,00295654	0,00189937
107	0,00016016	0,00213860	0,00261005	0,00175862
108	0,00013996	0,00184698	0,00226896	0,00163001
109	0,00011975	0,00156420	0,00193259	0,00151231
110	0,00009954	0,00128890	0,00160025	0,00140441

* B00=BRCA1/2=0 alelos mutados, B10=BRCA1=1 alelo, B01=BRCA2=1 alelo, B11=BRCA1/2=1 alelo

Anexo 3

Probabilidade de um homem desenvolver Câncer de Mama dado <i>status</i> genético				
Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
1	0,00000000	0,00000001	0,00000008	0,00000008
2	0,00000000	0,00000002	0,00000015	0,00000017
3	0,00000000	0,00000003	0,00000023	0,00000025
4	0,00000000	0,00000004	0,00000030	0,00000034
5	0,00000000	0,00000005	0,00000038	0,00000042
6	0,00000000	0,00000005	0,00000045	0,00000051
7	0,00000000	0,00000006	0,00000053	0,00000059
8	0,00000000	0,00000007	0,00000060	0,00000067
9	0,00000000	0,00000008	0,00000068	0,00000076
10	0,00000000	0,00000009	0,00000075	0,00000084
11	0,00000000	0,00000010	0,00000083	0,00000093
12	0,00000000	0,00000011	0,00000090	0,00000101
13	0,00000000	0,00000012	0,00000098	0,00000109
14	0,00000000	0,00000013	0,00000105	0,00000118
15	0,00000000	0,00000014	0,00000113	0,00000126
16	0,00000000	0,00000014	0,00000120	0,00000135
17	0,00000000	0,00000015	0,00000128	0,00000143
18	0,00000000	0,00000016	0,00000135	0,00000152
19	0,00000003	0,00000017	0,00000143	0,00000160
20	0,00000004	0,00000018	0,00000150	0,00000168
21	0,00000008	0,00000019	0,00000158	0,00000177
22	0,00000009	0,00000020	0,00000165	0,00000185
23	0,00000012	0,00000021	0,00000173	0,00000194
24	0,00000014	0,00000022	0,00000180	0,00000202
25	0,00000018	0,00000023	0,00000188	0,00000210
26	0,00000019	0,00000023	0,00000195	0,00000219
27	0,00000023	0,00000024	0,00000203	0,00000227
28	0,00000026	0,00000055	0,00000459	0,00000514
29	0,00000039	0,00000414	0,00003444	0,00003857
30	0,00000053	0,00000813	0,00006772	0,00007585
31	0,00000067	0,00001227	0,00010215	0,00011442
32	0,00000081	0,00001627	0,00013542	0,00015168
33	0,00000093	0,00002013	0,00016753	0,00018764
34	0,00000094	0,00002206	0,00018357	0,00020560
35	0,00000094	0,00002371	0,00019730	0,00022097
36	0,00000093	0,00002537	0,00021102	0,00023634
37	0,00000093	0,00002702	0,00022474	0,00025169
38	0,00000099	0,00002895	0,00024074	0,00026960
39	0,00000143	0,00003336	0,00027735	0,00031060
40	0,00000193	0,00003804	0,00031623	0,00035412
41	0,00000243	0,00004287	0,00035622	0,00039889
42	0,00000293	0,00004755	0,00039503	0,00044232
43	0,00000345	0,00005361	0,00044523	0,00049851
44	0,00000417	0,00006726	0,00055830	0,00062506
45	0,00000489	0,00008213	0,00068148	0,00076291
46	0,00000562	0,00009701	0,00080442	0,00090046
47	0,00000635	0,00011188	0,00092708	0,00103765
48	0,00000708	0,00012592	0,00104258	0,00116677
49	0,00000778	0,00013459	0,00111328	0,00124573
50	0,00000847	0,00014228	0,00117578	0,00131548
51	0,00000918	0,00015012	0,00123920	0,00138623
52	0,00000987	0,00015781	0,00130125	0,00145541
53	0,00001069	0,00016838	0,00138687	0,00155091

Probabilidade de um homem desenvolver Câncer de Mama dado *status* genético

Idade	B00*	B10*	B01*	B11*
54	0,00001226	0,00019658	0,00161708	0,00180801
55	0,00001393	0,00022751	0,00186884	0,00208901
56	0,00001561	0,00025842	0,00211922	0,00236829
57	0,00001729	0,00028945	0,00236917	0,00264686
58	0,00001912	0,00032073	0,00261962	0,00292573
59	0,00002187	0,00035419	0,00288603	0,00322215
60	0,00002478	0,00038802	0,00315349	0,00351939
61	0,00002777	0,00042195	0,00341950	0,00381466
62	0,00003055	0,00045571	0,00368162	0,00410521
63	0,00003313	0,00048847	0,00393301	0,00438338
64	0,00003553	0,00051514	0,00413286	0,00460375
65	0,00003777	0,00054068	0,00432128	0,00481104
66	0,00003985	0,00056618	0,00450706	0,00501502
67	0,00004179	0,00059164	0,00469006	0,00521556
68	0,00004359	0,00061651	0,00486588	0,00540773
69	0,00004526	0,00063792	0,00501191	0,00556645
70	0,00004679	0,00065874	0,00515109	0,00571725
71	0,00004820	0,00067952	0,00528772	0,00586488
72	0,00004951	0,00070026	0,00542173	0,00600928
73	0,00005075	0,00071864	0,00553519	0,00613060
74	0,00005200	0,00072280	0,00553755	0,00612872
75	0,00005332	0,00072462	0,00552180	0,00610681
76	0,00005478	0,00072631	0,00550489	0,00608364
77	0,00005642	0,00072813	0,00548891	0,00606150
78	0,00005830	0,00074478	0,00558401	0,00616187
79	0,00006042	0,00085003	0,00633787	0,00698780
80	0,00006280	0,00096985	0,00718551	0,00791465
81	0,00006545	0,00108936	0,00801258	0,00881599
82	0,00006839	0,00120850	0,00881673	0,00968896
83	0,00007161	0,00130464	0,00943218	0,01035161
84	0,00007499	0,00126461	0,00905360	0,00992327
85	0,00007842	0,00120230	0,00852600	0,00933344
86	0,00008178	0,00114020	0,00801275	0,00876129
87	0,00008495	0,00107831	0,00751293	0,00820564
88	0,00008781	0,00102455	0,00708052	0,00772520
89	0,00009011	0,00101911	0,00698866	0,00761700
90	0,00009152	0,00102161	0,00695208	0,00756918
91	0,00009172	0,00102411	0,00691540	0,00752131
92	0,00009038	0,00102660	0,00687863	0,00747340
93	0,00008718	0,00102907	0,00684176	0,00742546
94	0,00008181	0,00103101	0,00680127	0,00737366
95	0,00007397	0,00103293	0,00676078	0,00732195
96	0,00006815	0,00103183	0,00670070	0,00724914
97	0,00006485	0,00103073	0,00664116	0,00717705
98	0,00006156	0,00102963	0,00658214	0,00710568
99	0,00005826	0,00102853	0,00652365	0,00703502
100	0,00005496	0,00102743	0,00646568	0,00696507
101	0,00005166	0,00102633	0,00640822	0,00689580
102	0,00004836	0,00102524	0,00635128	0,00682723
103	0,00004507	0,00102415	0,00629484	0,00675934
104	0,00004177	0,00102305	0,00623890	0,00669212
105	0,00003847	0,00102196	0,00618346	0,00662558
106	0,00003517	0,00102087	0,00612851	0,00655969
107	0,00003187	0,00101978	0,00607405	0,00649446
108	0,00002858	0,00101869	0,00602007	0,00642988
109	0,00002528	0,00101760	0,00596658	0,00636594
110	0,00002198	0,00101652	0,00591356	0,00630263

* B00=BRCA1/2=0 alelos mutados, B10=BRCA1=1 alelo, B01=BRCA2=1 alelo, B11=BRCA1/2=1 alelo