

Mendelics

GUIA PRÁTICO

**Como utilizar
o PRS do Painel de
Câncer Hereditário
Padrão-Ouro no
CanRisk?**

Sumário

Introdução	3
Requisitos mínimos para o uso do CanRisk	4
Crie sua conta	4
Insira os dados de sua paciente	6
Passo a passo para uso do PRS no CanRisk	9
1. Localize a etapa de inserção do PRS	9
2. Selecione a ancestralidade genética	10
3. Escolha a opção de PRS	11
4. Insira o valor de alfa e de <i>z-score</i> do PRS	12
O que fazer com esse resultado fornecido pelo CanRisk?	14
Fale com nossos especialistas	14
Anexo I	15
Anexo II	16
Referências	17

Introdução

O CanRisk é a ferramenta online de aplicação do modelo BOADICEA (*Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*). Este modelo é capaz de determinar a **predição de risco de câncer de mama e de câncer de ovário** para uma paciente a partir de suas informações de:

- Histórico familiar
- Estilo de vida
- Fatores hormonais e reprodutivos
- Densidade mamográfica, no caso de câncer de mama
- Sequenciamento gênico, para rastreamento de variantes genéticas raras
- Componente poligênico (PRS), pela análise de variantes comuns

O CanRisk integra esses diversos fatores de risco para, ao final, fornecer uma estimativa de risco absoluto em diferentes intervalos de tempo. Em relação ao PRS, ele converte o valor fornecido no laudo do exame e integra-o aos demais fatores de risco.

Neste documento você será auxiliado a usar a etapa da ferramenta de **inserção do PRS**, ou **Escore de Risco Poligênico (ERP)**, para que possa integrar este resultado inovador do **Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro** à análise de risco de sua paciente. Dessa forma, você terá um resultado mais acurado sobre o risco de câncer de mama de sua paciente para os intervalos de 5 anos, 10 anos e o risco cumulativo vital até os 80 anos de idade. Para uma explicação detalhada dos resultados entregues pelo CanRisk, assista ao vídeo disponível [neste link](#).

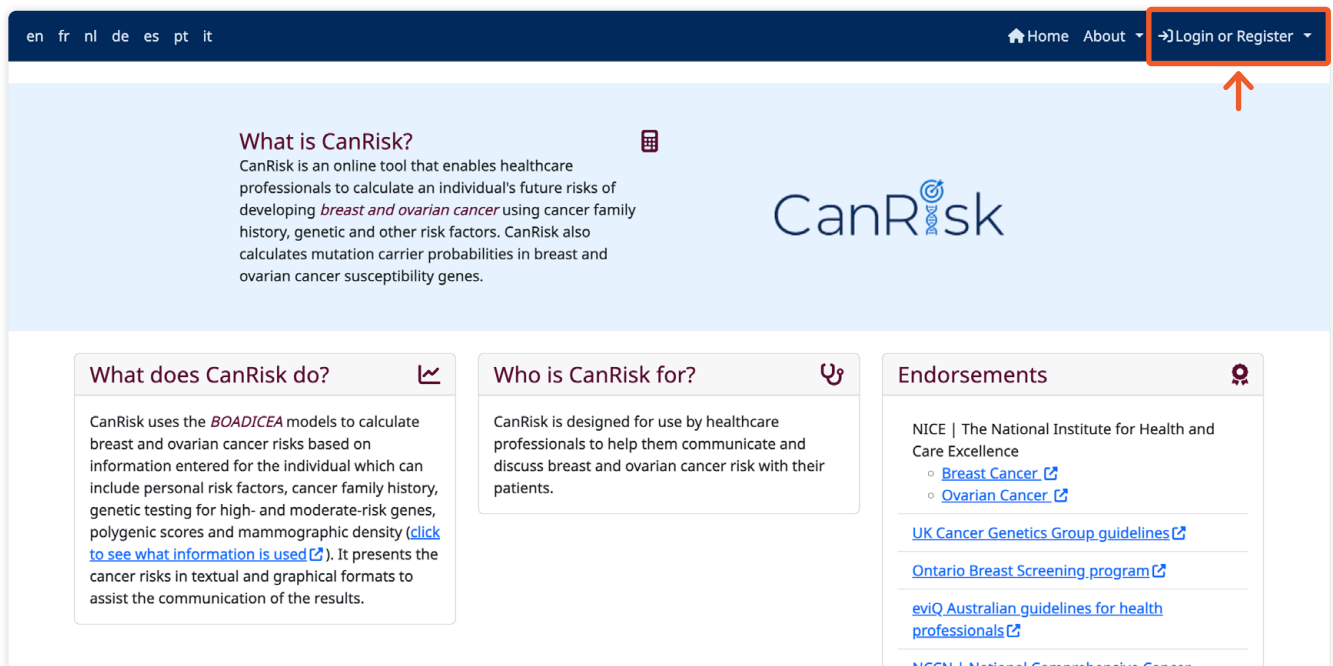
A acurácia de predição de risco depende do preenchimento não apenas da informação do PRS mas também dos demais itens do questionário do CanRisk. É importante que todos os fatores de risco sejam considerados e preenchidos.

Requisitos mínimos para o uso do CanRisk

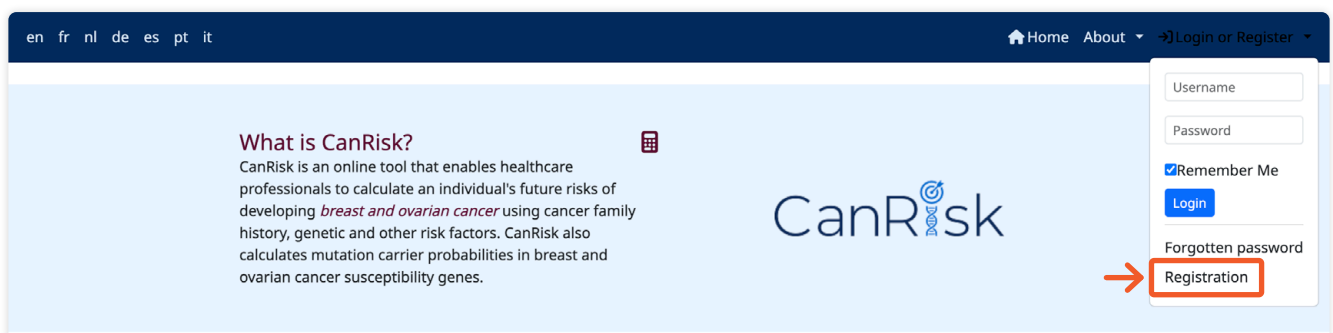
CRIE SUA CONTA

Para acessar a ferramenta CanRisk, é necessário que você faça seu registro no site.

- Acesse canrisk.org
- Clique em →] **Login or Register** no canto superior direito



- Selecione a opção **Registration**



Você será redirecionado para a página de registro, que só existe na língua inglesa.

The CanRisk Tool carries the CE marking for use by healthcare professionals in the UK and European Economic Area. Please see the [Privacy Policy](#) for details about the data stored.

* First name

* Last name

* Email address

* Job Title

job title

Employing institution (if any)

* Country

* Username

* Password

Nesta página, você deverá inserir **seus dados** – e não os dados da paciente – na seguinte ordem:

- *First name*: **Nome**;
- *Last name*: **Sobrenome**;
- *Email address*: **Email**;
- *Job Title*: **Cargo profissional** (selecione uma das opções);
- *Employing institution (if any)*: **Instituição** em que atua profissionalmente (se existir) – campo opcional;
- *Country*: **País** de atuação;
- *Username*: Sua escolha de **usuário para login** (deve ser único, por exemplo jose4567);
- *Password*: **Senha**;
- *Password confirmation*: **Confirmação de senha**;
- *I have personal medical indemnity cover and/or am covered by my employer*: Assinale a caixa caso **você tenha seguro para práticas médicas**, como o seguro de responsabilidade civil médico ou outros;
- *I accept the terms of the CanRisk Software Agreement*: Assinale a caixa caso **concorde com a política de uso do software** do CanRisk (disponível em texto logo acima). É necessário concordar para poder usar a ferramenta.

- Clique em **REGISTER** para finalizar a sua inscrição.

Um email de confirmação chegará na caixa de entrada de seu email usado para registro. Procure na caixa de spam caso não o encontre na caixa de entrada. Clique e confirme seu recebimento para poder efetuar login na ferramenta.

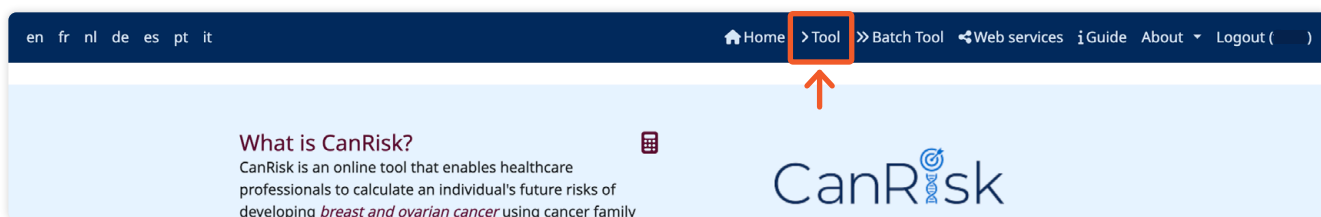
- Efetue login com seu usuário e senha.



Pronto! Você já deu o primeiro passo rumo ao uso do CanRisk.

INSIRA OS DADOS DE SUA PACIENTE

Na página inicial, após login, clique em **>Tool**, para ser direcionado à ferramenta.



Uma vez na página da ferramenta em si, em inglês, clique em **'pt'** no canto superior esquerdo, para a versão da ferramenta em português.



The screenshot shows the 'Detalhes pessoais' (Personal Details) section of the CANRISK form. At the top, there are buttons for 'Carregar', 'Salvar', 'Reiniciar', and 'Preferências'. Below these are three icons with explanations: a green checkmark for 'indica as etapas completadas', a red triangle for 'indica um campo obrigatório', and a blue 'i' for 'indica informações incertas'. A general instruction states: 'Introduza as informações em qualquer ordem clicando nas barras azuis. Adicione o máximo de informações possível. Quando uma seção estiver completa a barra ficará verde. Se algumas informações forem desconhecidas, a barra não ficará verde; isto não impede o cálculo do risco.'

The form fields include:


- 'Qual é o seu sexo?' with a dropdown menu showing 'Feminino' and a red triangle icon.
- 'Atualmente você vive em que país?' with a dropdown menu showing 'Reino Unido' and a blue 'i' icon.
- 'Qual é o seu grupo étnico?' with a dropdown menu showing 'Desconhecido' and a blue 'i' icon.
- 'Qual é a data do seu nascimento?' with a text input field showing 'dd/mm/yyyy', a red triangle icon, and a button 'A sua idade é: --'.
- 'Qual é a sua altura?' with a text input field showing 'e.g. 123.5cm', a dropdown menu showing 'cm', and a button 'Métrica'.
- 'Qual é o seu peso atual?' with a text input field showing 'e.g. 73.5kg', a dropdown menu showing 'kg', a button 'Métrica', and a label 'O seu IMC é --'.

Preencha o **sexo**, **data de nascimento**, **altura** e **peso** de sua paciente.
– Se não tiver todas as informações, apenas a data de nascimento é obrigatória.

Responda à pergunta “**Atualmente, você vive em que país?**”. Considerando que estamos no Brasil, selecione “**Outros**”.

This close-up shows the dropdown menu for 'Atualmente você vive em que país?'. The menu lists various countries: Reino Unido, Austrália, Canadá, EUA, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Islândia, Netherlands, Nova Zelândia, Noruega, Slovenia, Espanha, Suécia, and 'Outros'. A red arrow points to the 'Outros' option at the bottom of the list.

IMPORTANTE!

- Para avaliar adequadamente o risco de câncer de mama em sua paciente, **insira o máximo de informações possível na ferramenta**.
- Os campos marcados com o símbolo  devem obrigatoriamente ser preenchidos.
- Campos sem o símbolo podem ou não ser preenchidos de acordo com a disponibilidade de informações da paciente.
- Quanto mais informações forem coletadas e preenchidas corretamente, mais acurada será a estimativa de risco de câncer de mama para sua paciente.

Clicando em “**Detalhes pessoais**”, você pode ver todas as seções da ferramenta:

- Detalhes pessoais
- Estilo de vida
- Saúde da mulher
- Crianças
- Rastreamento mamário
- História clínica
- **Escore(s) de risco poligênico**
- História familiar

The screenshot shows the CanRisk BOADICEA web application. The header includes language options (en, fr, nl, de, es, pt, it) and navigation links (Início, > Ferramenta, >> Ferramenta, Serviços da Web, Guia, Sobre, Logout). The main header displays the CanRisk logo and the text "BOADICEA Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm Bem-vindo". Below this is a "Ferramenta CanRisk" button. A pink bar contains "Carregar", "Salvar", "Reiniciar", and "Preferências" buttons. A legend indicates: a green checkmark for "indica as etapas completadas", a red triangle for "indica um campo obrigatório", and a blue question mark for "indica informações incertas". A text block explains: "Introduza as informações em qualquer ordem clicando nas barras azuis. Adicione o máximo de informações possível. Quando uma seção estiver completa a barra ficará verde. Se algumas informações forem desconhecidas, a barra não ficará verde; isto não impede o cálculo do risco." Below this is a list of sections with blue bars and dropdown arrows: "Detalhes pessoais", "Estilo de vida", "Saúde da mulher", "Crianças", "Rastreamento mamário", "História clínica", "Escore(s) de risco poligênico", and "História familiar".

Na próxima página daremos as instruções detalhadas sobre o preenchimento da seção de **Escore(s) de risco poligênico**, que é o nome em português para **PRS** (*Polygenic Risk Score*).

Passo a passo para uso do PRS no CanRisk

No laudo do Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro fornecemos o resultado do PRS para câncer de mama em formato de **z-score** (pontuação z) no texto da seção “**Comentários do PRS**” (destaque em vermelho abaixo). Não importa qual tenha sido o resultado do PRS informado na primeira página do laudo (normal ou moderado), você sempre encontrará o valor de z-score nessa seção. É esse valor que você deverá utilizar no CanRisk.

Comentários do PRS

O escore de risco poligênico (PRS) indica risco normal para câncer de mama. Esse resultado indica que NÃO foi identificado um PRS que aumente significativamente o risco para câncer de mama. Apesar do exame não ter identificado risco elevado, esse resultado não exclui completamente o risco. É importante que ele seja interpretado em conjunto com o resultado do sequenciamento de NGS, com riscos ambientais e com a história pessoal e familiar. O PRS é um avanço recente da genética, seu uso clínico é incipiente e ainda não há diretrizes clínicas de utilização específicas. Desse modo, recomenda-se acompanhamento médico individualizado. Conforme consta na descrição do método laboratorial, o z-score a ser utilizado na ferramenta de cálculo de risco CanRisk é 0.28. A informação do PRS é individual e não deve ser usada para inferir risco de familiares ou para decisões reprodutivas.

1. LOCALIZE A ETAPA DE INSERÇÃO DO PRS

Clique na seção **Escore(s) de Risco Poligênico** (penúltima seção).

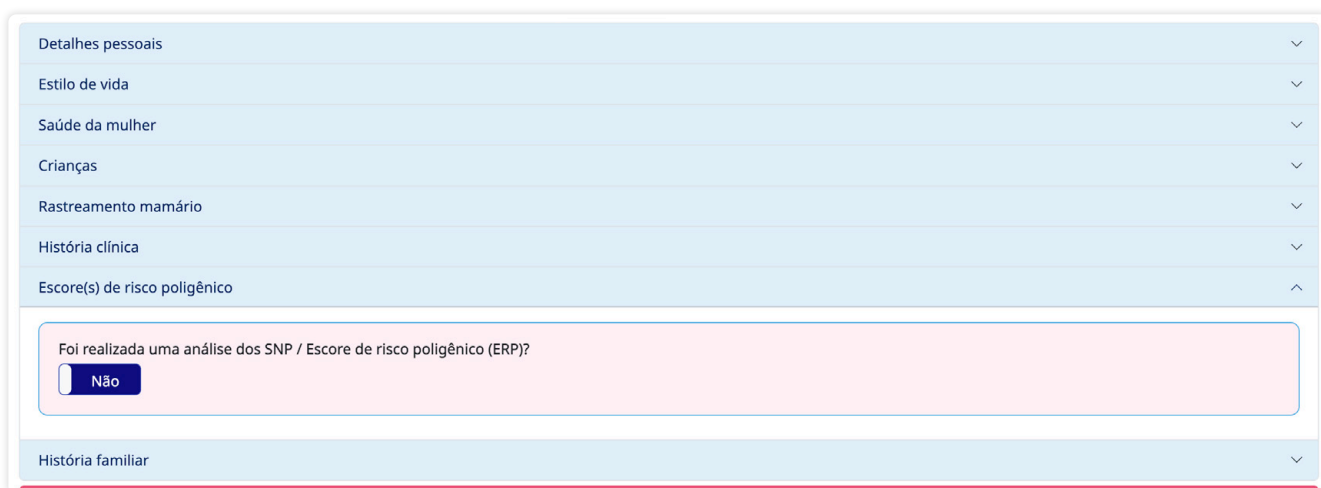
Ferramenta CanRisk

Carregar Salvar Reiniciar Preferências

indica as etapas completadas indica um campo obrigatório indica informações incertas

Introduza as informações em qualquer ordem clicando nas barras azuis. Adicione o máximo de informações possível. Quando uma seção estiver completa a barra ficará verde. Se algumas informações forem desconhecidas, a barra não ficará verde; isto não impede o cálculo do risco.

Detalhes pessoais	▼
Estilo de vida	▼
Saúde da mulher	▼
Crianças	▼
Rastreamento mamário	▼
História clínica	▼
Escore(s) de risco poligênico	▼
História familiar	▼



Detalhes pessoais

Estilo de vida

Saúde da mulher

Crianças

Rastreamento mamário

História clínica

Escore(s) de risco poligênico

Foi realizada uma análise dos SNP / Escore de risco poligênico (ERP)?

☒ Não

História familiar

Na caixa de texto de cor rosa claro que se abriu logo abaixo do título da seção **Escore(s) de Risco Poligênico** há a pergunta: **Foi realizada uma análise dos SNP / Escore de risco poligênico (ERP)?**.

- Clique no botão azul escuro logo abaixo para mudar a resposta para **Sim**.

Importante: para as próximas etapas, as imagens mostradas por este guia estarão focadas (com um zoom) para mostrar apenas a seção **Escore(s) de Risco Poligênico**.

2. SELECIONE A ANCESTRALIDADE GENÉTICA



Foi realizada uma análise dos SNP / Escore de risco poligênico (ERP)?

☒ Sim

Seleção a ancestralidade genética: ⓘ

-- Seleção a ancestralidade genética --

Não é necessário ter feito um teste genético de ancestralidade, entretanto o CanRisk coloca algumas opções para seleção.

No novo botão que surgiu (**-- Seleção a ancestralidade genética --**) você deve selecionar a ancestralidade genética majoritária de sua paciente, caso ela tenha o resultado de um teste genético de ancestralidade.

- Por majoritária entende-se acima de 80% de uma ancestralidade entre as opções (**Europeia/Desconhecida, East Asian** ou **African**) ou acima de 70% da ancestralidade **South Asian**.

- Se a sua paciente não tiver nenhuma ancestralidade entre as listadas com definição de majoritária, selecione **Mixed/Other**.

Para saber mais sobre este tópico, consulte o **anexo I**.

3. ESCOLHA A OPÇÃO DE PRS

Uma vez selecionada a ancestralidade, surgem dois novos campos de seleção: *Carregue um arquivo VCF (Formato de Chamada de Variante)* e *Introduza os valores do ERP*.

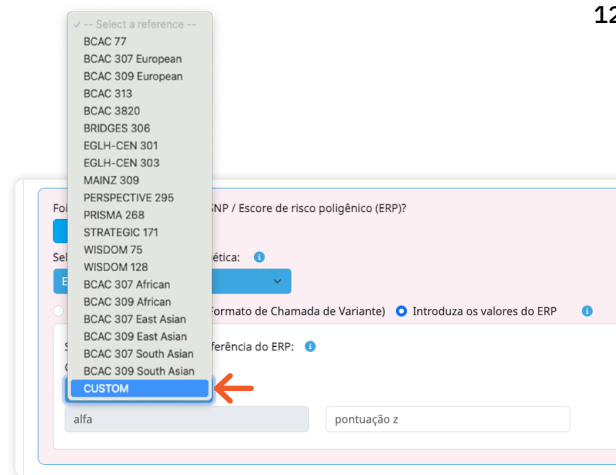
- Selecione o campo **Introduza os valores do ERP** para inserir os dados necessários do PRS.

Observação: ERP é o acrônimo para Escore de Risco Poligênico, e PRS é o acrônimo para a sua versão na língua inglesa, *Polygenic Risk Score*.

O lado esquerdo do bloco tem os campos referentes ao **PRS de Câncer de mama**, e o lado direito tem os campos referentes ao **PRS de Câncer de ovário**.

O **PRS do Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro** deve ser usado **apenas para câncer de mama**, portanto você deve preencher conforme as próximas instruções apenas do lado esquerdo da tela.

- Clique no botão
-- Select a reference --
- Selecione a última opção,
CUSTOM, rolando a barra
para baixo para encontrá-la.



AVISO: Distribuição de ERP personalizada ✕

Selecionar "PERSONALIZADO" na lista significa que você usará uma distribuição de escore de risco poligênico que não é reconhecida como uma que é implementada nos modelos de risco. É importante garantir que o ERP alternativo seja corretamente especificado. Consulte a dica de informação sobre como o ERP é calculado.

OK

O aviso ao lado aparecerá na tela.

- Clique em **OK** para prosseguir.

O PRS (ERP) que utilizaremos é **corretamente especificado**, de acordo com orientações do próprio time do CanRisk (consulte o **anexo II** deste guia para saber mais).

4. INSIRA O VALOR DE ALFA E DE Z-SCORE DO PRS

Após selecionar a opção CUSTOM, dois campos ficam disponíveis para preenchimento: **alfa**, à esquerda, e **pontuação z**, à direita.

ATENÇÃO!

Os valores de **alfa** e **pontuação z** preenchidos no CanRisk devem ser inseridos **com ponto (.)** e não vírgula (,) como separador de casas decimais, uma vez que o modelo foi desenvolvido com padrões métricos da língua inglesa.

O **alfa** é fornecido na seção do laudo do exame intitulada “**Metodologia do escore de risco poligênico (PRS) de câncer de mama**”, especificamente no quarto parágrafo.

- Seu valor é o mesmo para todos os pacientes: **0.360**.

Para entender como este valor é calculado, consulte o **anexo II** deste guia.

A **pontuação z** é o **z-score** fornecido na seção “**Comentários do PRS**” do laudo do exame, mostrada no início deste guia.

- Preencha este campo com o **z-score de sua paciente**. Este valor é individual para cada paciente.

Usaremos aqui o **z-score de 0.28**, obtido como exemplo de nosso laudo fictício.

Selecione o parâmetro de referência do ERP: ⓘ

Câncer de mama

CUSTOM

0.360

0.28

Câncer de ovário

-- Select a reference --

alfa

pontuação z

ERP do câncer de mama:
61% de pessoas na população que têm uma carga poligênica menor.
39% de pessoas na população que têm uma carga poligênica maior.

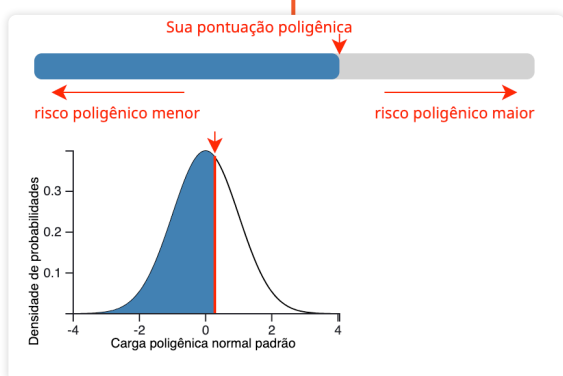
Sua pontuação poligênica

risco poligênico menor

risco poligênico maior

Densidade de probabilidade

Carga poligênica normal padrão



O gráfico contendo a curva de distribuição normal (curva de Gauss), mostrado logo abaixo do campo preenchido, contém o **percentil** da paciente de acordo com o **z-score** fornecido.

O QUE FAZER COM ESSE RESULTADO FORNECIDO PELO CANRISK?

O seu preenchimento da **etapa de PRS** do CanRisk está completo. Se você ainda não o fez, **preencha os campos restantes** para obter o risco absoluto de câncer de mama de sua paciente.

*Guia elaborado com base na versão 3.0.0 do [CanRisk](#).

Fale com nossos especialistas

FICOU COM ALGUMA DÚVIDA? ENTRE EM CONTATO CONOSCO



EMAIL

contato@mendelics.com.br



TELEFONE

(11) 5096-6001

Anexo I

O campo de preenchimento de ancestralidade para seleção do PRS foi incluído nessa nova versão do CanRisk (v3.0.0)¹, após publicação que adaptou o modelo para diferentes etnias e ancestralidades presentes no Reino Unido².

Na publicação, o grupo adaptou o PRS de 313 variantes para uso nas ancestralidades majoritariamente presentes no Reino Unido: europeia, africana, sul-asiática, leste-asiática, e miscigenada. Para esta adaptação, 309 dos 313 SNPs disponíveis no PRS foram usados (BCAC 309), devido à indisponibilidade de quatro deles nos arrays imputados da coorte do UK Biobank (UKBB), utilizada para validação no artigo. Além disso, outra versão do PRS de 309 variantes foi utilizada (BCAC 307), após exclusão de duas variantes correlacionadas com a variante *CHEK2* 188 PTV c.1100del.

As frequências alélicas (MAFs) para muitos SNPs são diferentes de acordo com as ancestralidades genéticas. No estudo, foi realizada uma customização dos PRSs de 309 e 307 variantes para refletir essas diferentes MAFs de cada ancestralidade. De modo específico, criou-se uma versão de cada um dos dois PRSs (BCAC 307 e BCAC 309) para cada ancestralidade de dominância, com os valores de beta de cada variante ponderados de acordo com a MAF existente para aquela ancestralidade.

É possível observar que ao selecionar uma ancestralidade de predominância diferente da europeia/desconhecida, a lista de PRSs disponíveis para seleção se restringe a BCAC 307 [nome da ancestralidade], BCAC 309 [nome da ancestralidade] e CUSTOM. Isto se deve ao fato de que somente esses PRSs tiveram adaptações realizadas para as ancestralidades avaliadas no artigo de Ficorella *et al.*, 2025².

O PRS do **Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro** da Mendelics³ deriva do PRS 3820, e tem seus resultados adaptados à população brasileira. Por isso, o PRS 307 ou 309 não podem ser usados para cálculo de risco neste modelo com o resultado de PRS do **Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro**. Logo, independentemente da ancestralidade selecionada, o caminho a ser realizado para uso do PRS do Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro no CanRisk é através da **seleção do PRS listado como CUSTOM**. Por isso, não é necessário ter realizado previamente um teste genético de ancestralidade em sua paciente para incluir o PRS em sua avaliação de risco para câncer de mama.

Anexo II

Neste anexo explicaremos como o valor de alfa foi obtido para adaptar o PRS do Painel de Câncer Hereditário Padrão-Ouro para o uso no CanRisk.

O artigo de Mavaddat *et al.* de 2023⁴ testou três diferentes métodos para possibilitar a inclusão de novos PRSs à ferramenta. Antes deste artigo, o CanRisk contava apenas com o PRS de 313 variantes⁵ (PRS313), e depois passou a incluir PRSs como o PRS77⁶ (precursor do PRS313, com 77 variantes), o PRS3820⁵ (desenvolvido no mesmo trabalho que o PRS313), entre outros.

Entre os métodos testados, um deles foi capaz de ajustar de forma muito simples qualquer PRS que tivesse sido desenvolvido e/ou validado em um novo conjunto de dados que não o conjunto avaliado pelo artigo ou pelo modelo BOADICEA anteriormente. O método consiste em usar o valor de logOR por SD (log de *odds ratio* por *standard deviation* - desvio-padrão) do PRS em questão para adequar o valor de **alfa** ao valor já usado no modelo, que é relativo ao PRS313.

Essa adaptação é realizada conforme a seguinte equação:

$$\alpha_{APP} = \frac{\eta}{\eta_0} \alpha_0$$

De modo que:

- α_{APP} : alfa do app, ou seja, que será inserido no CanRisk
- α_0 : alfa inicial, ou seja, do PRS313
- η_0 : eta inicial, onde eta é o logOR por SD do PRS, e o PRS inicial é o 313
- η : eta, ou seja, logOR por SD do PRS a ser substituído

Os valores de alfa e logOR por SD do PRS313 já são conhecidos, então, substituindo os valores, ficamos com a equação simplificada:

$$\alpha_{APP} = 1.006\eta$$

Ou seja, para encontrar o alfa a ser inserido no CanRisk, basta multiplicar 1.006 pelo logOR por SD do PRS a ser adaptado.

Com os valores obtidos em nosso artigo³, temos um OR por SD de **1.43** para o PRS3820. Calculando o logaritmo, e multiplicando por 1.006, ficamos com um valor de **0.360**, que é o **alfa** a ser inserido no CanRisk.

Este ajuste é necessário para adequar os resultados do CanRisk ao tamanho do efeito que o PRS3820 adaptado tem em nossa população. Se apenas selecionássemos o PRS3820 a partir da lista fornecida de PRSs, o valor de alfa usado internamente seria o adequado à população europeia, que tem um tamanho de efeito maior deste PRS sob o risco de câncer de mama de sua população.

Referências

1. CanRisk Release Notes. Accessed April 28, 2025. canrisk.org/releases/
2. Ficoirella L, Yang X, Mavaddat N, et al. Adapting the BOADICEA breast and ovarian cancer risk models for the ethnically diverse UK population. *medRxiv*. February 18, 2025. doi:10.1101/2025.02.14.25322307
3. Eichemberger Rius F, Santa Cruz Guindalini R, Viana D, et al. A breast cancer polygenic risk score validation in 15,490 brazilians using exome sequencing. *Diagnostics*. 2025;15(9):1098. doi:10.3390/diagnostics15091098
4. Mavaddat N, Ficoirella L, Carver T, et al. Incorporating Alternative Polygenic Risk Scores into the BOADICEA Breast Cancer Risk Prediction Model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32(3):422-427. doi:10.1158/1055-9965.EPI-22-0756
5. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019;104(1):21-34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002
6. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92-94. doi:10.1038/nature24284