

# Câncer de mama: epidemiologia e grupos de risco

## *Breast cancer: epidemiology and risk factors*

Emilia Rebelo Lopes<sup>1</sup>, Marise Souto Rebelo<sup>2</sup>, Andreia Ribeiro Abib<sup>3</sup>, Evaldo de Abreu<sup>4</sup>

### Resumo

Os autores, por meio dos dados coletados dos Registros de Base Populacional e Hospitalar, apontam para o grave problema de saúde pública em que está se constituindo o câncer de mama. Comparam os dados brasileiros com os internacionais e tiram conclusões importantes, como a que inclui o Brasil no mesmo nível dos países desenvolvidos quanto às elevadas taxas de incidências e mortalidade por esta neoplasia, mas não na consecução das medidas necessárias à prevenção, diagnóstico precoce e controle da doença.

Além de comentários sobre os dados estatísticos, é feita também uma revisão bibliográfica sobre os fatores de risco da doença, para demonstrar a relação desses fatores com as diferenças sócio-econômicas regionais e com importantes mudanças nos hábitos de vida das mulheres, nas últimas décadas.

O artigo é encerrado enfatizando-se a importância da consecução de medidas que minimizem o problema, sobretudo ações educativas e de diagnóstico precoce.

Unitermos: câncer de mama; incidência; mortalidade; frequência relativa; fatores de risco

### Abstract

*The authors, through data collected by Hospital and Population Based Cancer Registry, focus the serious public health problem of breast cancer. They compare Brazilian and international data, and draw important conclusions, as the one that places Brazil among developed countries as to high incidence and mortality of this disease, but not in what concerns the development of measures for its prevention, early diagnosis and control.*

*Besides commenting on statistic data, the authors review bibliography on risk factors for the disease, showing how these factors relate to regional social and economical differences, and to major changes in the life style of women in the past decades.*

*The paper ends stressing the importance of developing measures to minimize the problem; actions for education and early diagnosis are specifically pointed out as effective for this purpose.*

*Key words: breast cancer; incidence; mortality; relative frequency; risk factors*

*Chefe da Divisão de Educação da Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>1</sup>, Chefe do Serviço de Epidemiologia da Divisão de Informação - Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>2</sup>, Epidemiologista do Serviço de Epidemiologia da Divisão de Informação - Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>3</sup>, Coordenador da Coordenação de Programas de Controle de Câncer do Instituto Nacional de Câncer<sup>4</sup>.*

*Endereço para correspondência: Divisão de Educação Pro-ONCO/INCa/MS - Av. Venezuela, 134, bl. A, 9º andar - 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ.*

## Introdução

Importantes mudanças no padrão de mortalidade, ocorreram nas últimas décadas no Brasil, entre elas uma redução proporcional de óbitos por doenças infecciosas e parasitárias (de 45% em 1930 para 11% em 1980), e um aumento percentual do número de óbitos por doenças cardiovasculares, câncer e causas externas<sup>(5)</sup>.

Segundo estimativas do Banco Mundial<sup>(5)</sup>, o câncer, as doenças cardiovasculares e as causas externas, que foram responsáveis por 54% dos óbitos em 1980, estarão associados a 74% dos óbitos no ano 2020. As doenças crônico-degenerativas em conjunto com a AIDS, serão os grandes problemas de saúde pública no País nas próximas décadas.

É importante salientar que, a distribuição dos cânceres por topografia, é diferente nas várias regiões geográficas do Brasil, mostrando, nos últimos anos, uma tendência à substituição de alguns tumores, geralmente associados às regiões subdesenvolvidas, como os do colo uterino e do estômago, por tumores de regiões desenvolvidas, tais como os de mama e pulmão. Contudo, espera-se para os próximos 30 anos um quadro misto, de manutenção dos índices padronizados de mortalidade.

Em relação ao câncer de mama, vem sendo observado um aumento constante em sua incidência, de forma mais marcante nos países desenvolvidos; porém já se observa o mesmo fenômeno nos países em desenvolvimento, representando a principal causa de mortalidade da população feminina e um grave problema de saúde pública. Os índices de mortalidade têm aumentado nos países do terceiro mundo devido, principalmente, ao retardamento do diagnóstico.

A ocorrência do câncer de mama é relativamente rara antes dos 35 anos de idade, porém cresce rapidamente após esta idade, principalmente nas faixas etárias mais elevadas.

As causas do câncer de mama são desconhecidas mas é aceita pela comunidade científica, a relação da doença com fatores próprios do hospedeiro, como a duração da atividade ovariana e a hereditariedade, e com fatores ambientais, tais como a alimentação e a utilização de determinados medicamentos.

## Incidência e mortalidade no mundo

O câncer de mama é hoje um grave problema de saúde pública em todo o mundo, e responsável por um número significativo de óbitos entre as mulheres adultas.

Se analisarmos as estatísticas de incidência nas diferentes regiões geográficas do mundo, poderemos verificar que o câncer de mama é o tumor mais incidente no sexo feminino, nos Estados Unidos, Canadá, Noruega, Cuba, Índia, Suécia, Austrália e Brasil, e o segundo no Equador, Argélia e Japão.

Nos Estados Unidos o câncer é a segunda causa de morte (23,1%), perdendo apenas para as doenças cardíacas (34,1%). Entre as neoplasias malignas, a mama é a principal localização do tumor em mulheres, tendo sido estimada, para o ano de 1993, uma frequência de 32,0% do total dos tumores. Esta neoplasia é responsável por 18,0% dos óbitos por câncer neste país<sup>(2)</sup>.

Aproximadamente uma em cada oito mulheres, nos Estados Unidos, desenvolverá câncer de mama (0 a 85 anos).

A partir do início dos anos 70, a taxa de incidência do câncer de mama feminino aumentou em torno de 2% ao ano, estabilizando-se a partir de 1987 em torno de 107,0 por 100.000. A observação dos aumentos na incidência do câncer de mama parece ser devidos à utilização da mamografia, que possibilita o diagnóstico em estágios iniciais. A taxa de mortalidade no período 1987-1989 foi de 27,2 por 100.000 com o aumento de 6% em relação ao período 1957-1959, com a estimativa de 46.000 mortes por câncer de mama feminino para 1993<sup>(3)</sup>.

O câncer foi a principal causa de morte no Canadá no ano de 1992. Estima-se que o da mama feminino corresponda a 28% do total de casos de câncer neste sexo, e seja responsável por 20% das mortes por câncer em mulheres neste país. A incidência estimada do câncer de mama para 1992 é de 77 casos por 100.000 mulheres, sendo observado um incremento de 1,2% na taxa de incidência no período de 1981 a 1987, com um aumento da taxa de mortalidade no mesmo período de 0,7%. No ano de 1987 foram notificados 12.307 casos novos e 4.585 óbitos, levando a uma previsão de 15.700 casos novos e 5.200 mortes em 1992<sup>(35)</sup>.

Na América Central, em Cuba, no ano de 1986, o câncer de mama feminino foi o mais incidente, com uma taxa de 35,1 por 100.000, correspondendo a 20,6% do total de cânceres<sup>(16)</sup>.

Na América do Sul, em Quito, no período de 1985-1990, a taxa de incidência em mulheres foi de 14,3 por 100.000 e corresponde à segunda localização mais freqüente, perdendo apenas para o câncer do colo uterino (taxa de incidência 49,7 por 100.000). A taxa de mortalidade geral é de 6,3 por 100.000<sup>(34)</sup>.

No continente Europeu, na Itália (Lombardia e Varese - 1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 28,2% do total de tumores malignos, sendo isoladamente a topografia mais freqüente, com uma taxa de incidência de 104,3 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Noruega, ele também é o mais incidente, com uma taxa de 86,0 por 100.000 em 1991, o que correspondeu a 2.113 casos<sup>(34)</sup>.

Na Suécia (1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 25% do total de cânceres em mulheres, com uma taxa de incidência de 107,1 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Ao analisarmos os dados da população de Setif - na Argélia, continente africano -, correspondente ao período de 1986 a 1989, verificou-se uma taxa de incidência de 4,0 por 100.000, que é muito menor que aquelas observadas nos países de outras regiões do mundo. Contudo, em termos de freqüência, o câncer de mama feminino é a segunda topografia mais freqüente, correspondendo a 15,1% do total de neoplasias malignas, sendo inferior apenas ao colo uterino<sup>(37)</sup>.

No continente asiático, temos na Índia (Bombay - 1983/87), o câncer de mama feminino como o mais incidente, correspondendo a 22,1% do total dos casos, apresentando uma taxa de incidência de 15,8 por 100.000<sup>(16)</sup>.

No Japão (Hiroshima - 191/85), o câncer mais incidente nas mulheres japonesas foi o de estômago correspondendo a 22,3% do total, seguido do câncer de mama feminino correspondendo a 13,7% do total e apresentando uma taxa de incidência de 30,1 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Oceania - Austrália (1983/87), o câncer de mama feminino correspondeu a 25,1% do total dos casos de câncer no sexo feminino, tendo uma taxa de incidência de 53,3 por 100.000<sup>(16)</sup>.

Na Tabela 1 são apresentadas as taxas de incidência brutas e padronizadas do câncer de mama feminino em diferentes países, onde se evidencia a alta incidência do câncer de mama feminino nos países desenvolvidos, que pode estar associada a mudanças de estilo de vida como, por exemplo, dieta não balanceada e sedentarismo, redução no número de filhos decorrente do uso de contraceptivos, principalmente os orais, e primeira gravidez tardia, que são comumente identificados como fatores de risco para o câncer de mama. Por outro lado, na Ásia a taxa de incidência é menor, mesmo em países desenvolvidos como o Japão.

País/região geográfica (ano)	Taxa de incidência por 100.000	
	Taxa bruta	Taxa padronizada
<b>África</b>		
Argélia/Setif (86-89)	4,0	6,4
<b>América do Sul</b>		
Equador/Quito (85-90)	14,3	26,9
<b>América Central</b>		
Cuba (86)	35,1	35,0
<b>América do Norte</b>		
Canadá (83-87)	91,1	71,1
EUA/Nova Iorque (83-87)	107,9	72,1
<b>Ásia</b>		
Índia/Bombaim (83-87)	15,8	24,6
Japão/Hiroshima (81-85)	30,1	25,2
<b>Europa</b>		
Itália/Lombardia (83-87)	104,3	66,0
Suécia (83-87)	107,1	62,5
<b>Oceania</b>		
Austrália (83-87)	53,3	59,0

Tabela 1 - Incidência do câncer de mama no mundo.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

Nota:

Taxa Bruta (TB) - Calculada a partir do número de casos novos ocorridos, por localização topográfica do tumor e sexo, na população de uma região geográfica, em um período de tempo especificado.

Taxa Padronizada (TP) - Calculada a partir do número de casos novos especificados por faixa etária, sexo e localização topográfica do tumor e padronizada pela população mundial.

Na Tabela 2 são apresentados os dados correspondentes à frequência relativa do câncer de mama em relação ao total de cânceres que acometem o sexo feminino, onde observa-se a relevância desta neoplasia. O câncer do colo do útero é o mais freqüente na Argélia e Equador; no Japão, o mais freqüente é o de estômago.

Continentes/país/região geográfica (ano)	Frequência (%)
África	
Argélia/Setif (86-89)	15,1
América do Sul	
Equador/Quito (85-87)	13,1
América Central	
Cuba (86)	20,6
América do Norte	
Canadá (83-87)	26,7
EUA/Nova Iorque (83-87)	27,0
Ásia	
Índia/Bombaim (83-87)	22,1
Japão/Hiroshima (81-85)	13,7
Europa	
Itália/Lombardia (83-87)	28,2
Suécia (83-87)	25,0
Oceania	
Austrália (83-87)	25,1

Tabela 2 - Frequência relativa do câncer de mama no mundo.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

### Incidência e mortalidade no Brasil

No Brasil, são grandes as diferenças regionais quanto aos aspectos de ordem econômica e social. Esta situação parece ter influência sobre o quadro de incidência, frequência relativa e mortalidade do câncer de mama, nas diversas localidades brasileiras observadas.

Em Belém (1989) na região Norte, Recife (1980) no Nordeste e Goiânia (1991) na região Centro-Oeste, os dados mostram o câncer do colo do útero como a principal localização de neoplasia maligna nas mulheres. Nestas localidades o câncer de mama feminino ocupou o segundo lugar, em frequência. Em Fortaleza (1985) na região Nordeste, São Paulo (1978) e Campinas (1992) na região Sudeste e Porto Alegre (1991) na região Sul o câncer de mama feminino foi a principal causa de câncer diagnosticado em mulheres.

A magnitude do problema é ressaltada em Fortaleza, Campinas e Porto Alegre onde o câncer de mama corresponde, nos anos re-

feridos, a 24% dos casos de câncer, ou seja, um quarto dos casos de câncer registrados nessas cidades são desta neoplasia; mesmo em Belém e Goiânia, onde o câncer de mama ocupa a segunda colocação, ele teve uma incidência relativa de 15%.

Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer a estimativa para o Brasil em 1996 é de 31.210 casos novos de câncer de mama, sendo que, 1.310 ocorrerão na região Norte, 7.520 na região Nordeste, 12.940 na região Sudeste, 1.130 na região Centro-Oeste e 8.310 na região Sul.

Na Tabela 3 pode ser observada a grande variação nas taxas de incidência do câncer de mama feminino entre as várias regiões do País, desde o padrão semelhante ao de países desenvolvidos (ressalte-se as taxas encontradas em Porto Alegre) até valores compatíveis com o padrão de ocorrência dos países do terceiro mundo.

A ocorrência do câncer de mama é rara em mulheres com menos de 35 anos de idade, porém cresce rapidamente após esta idade, principalmente nas faixas etárias mais elevadas.

Região geográfica/cidade (ano)	Taxa de incidência/100.000	
	Taxa bruta	Taxa padronizada*
<b>NORTE</b>		
Belém (89)	20,3	29,5
<b>NORDESTE</b>		
Fortaleza (85)	31,7	43,9
Recife (80)	36,2	48,2
<b>CENTRO-OESTE</b>		
Goiânia (91)	21,7	39,3
<b>SUDESTE</b>		
São Paulo (78)	53,8	65,5
Campinas (92)	37,1	42,2
<b>SUL</b>		
Porto Alegre (91)	70,2	66,1

Tabela 3 - Incidência do câncer de mama em localidades selecionadas - Brasil.

Fonte: IARC - Cancer Incidence in Five Continents Volume VI.

MS/INCa - Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional, 1991 e 1995.

\*padronizada por idade pela população mundial de 1960.

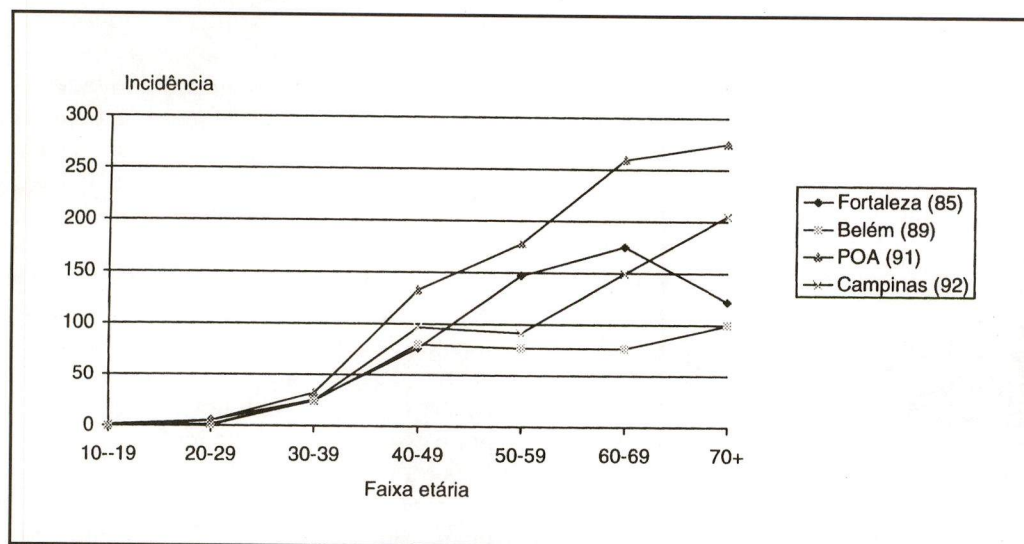


Gráfico 1 - Incidência do câncer de mama feminino por faixa etária, no Brasil.

Fonte: MS/INCa - Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional, 1995.

No Gráfico 1 pode-se verificar a incidência do câncer de mama, por faixa etária, em diferentes cidades do Brasil.

Em todas as regiões geográficas do Brasil, a principal causa de mortalidade está associada às doenças cardiovasculares. Este dado, no entanto, pode estar superestimado em decorrência do preenchimento inadequado dos atestados de óbito.

Em relação à mortalidade em geral, também são marcantes as diferenças regionais: nas regiões Norte e Nordeste, de padrão sócio-econômico mais baixo, são relevantes as doenças perinatais, infecciosas e parasitárias, enquanto nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste destaca-se a ocorrência de óbitos por neoplasias.

Os óbitos por câncer ocorridos no período de 1985/87, corresponderam a 9,1% do total de óbitos no País e a principal causa de morte, por câncer, em mulheres foi devido ao câncer de mama. Em 1979 os óbitos por câncer de mama já representavam 13,6% dos óbitos por câncer ocorridos em mulheres e desde então, esta neoplasia vem apresentando um aumento de sua frequência relativa: em 1989 ela já era responsável por 15,4% desses óbitos.

As taxas de mortalidade por câncer de mama mostram que oito mulheres em cada 100.000

morreram por câncer de mama no Brasil em 1989 e as taxas de mortalidade padronizadas mais recentes, não parecem apontar para uma situação favorável de redução da mortalidade por esse tumor (Tabela 4).

Ano	Taxa bruta	Taxa padronizada*
1984	6,6	9,5
1985	6,8	9,8
1986	7,0	9,9
1987	7,4	10,4
1988	7,4	10,1
1989	7,7	10,3

Tabela 4 - Mortalidade por câncer de mama no Brasil - 1984/1989.

Fonte: Estatísticas de Mortalidade/Ministério da Saúde - 1984/1989  
Estimativas populacionais - Beltrão K. In: Minayo, 1995.  
\*padronizada por idade pela população mundial de 1990.

Quando comparamos as frequências relativas de mortalidade nas diversas regiões do País, verificamos o mesmo padrão das de incidência (maiores taxas nas regiões mais desenvolvidas): na região Sudeste, o câncer de mama representa 16,5% dos óbitos por câncer ocorridos no Brasil, enquanto na região Norte esse tumor representa 8,5% (Gráfico 2).

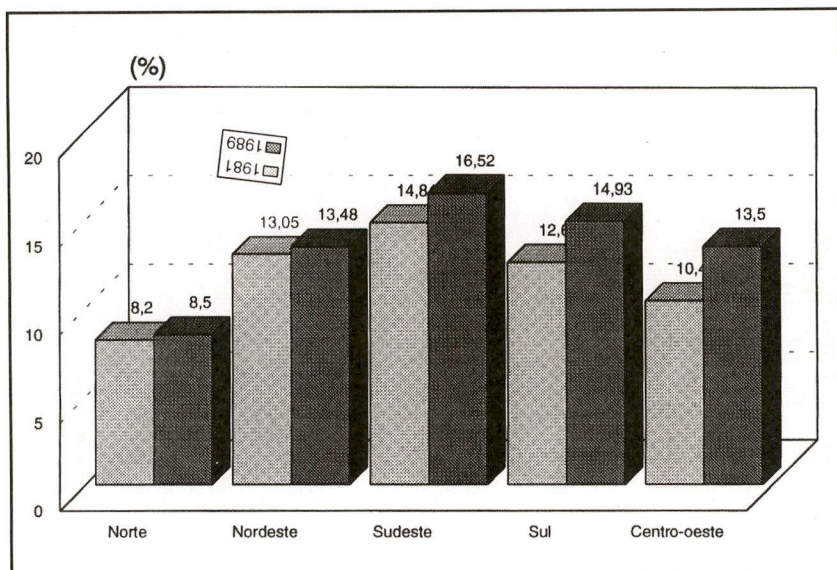


Gráfico 2 - Mortalidade proporcional por câncer de mama nas regiões do Brasil.

Fonte: Estatísticas de Mortalidade/Ministério da Saúde - 1981/1989.

### Dados dos registros hospitalares

Os dados dos Registros Hospitalares de Câncer refletem o padrão da clientela com diagnóstico de neoplasia maligna assistida na instituição hospitalar, tendo sua análise o objetivo principal de avaliar a qualidade da assistência médica prestada naquela instituição.

No Hospital do Câncer do INCa (1990), o câncer de mama feminino foi a topografia freqüente; para o Hospital Aristides Maltez da LBCC (1990) e Instituto Ofir Loiola da Sec. Est. de Saúde do Pará (1º semestre de 1991) este tumor foi a segunda causa; e no Hospital Araújo Jorge da ACCG (1990) e Hospital Erasto Gaertner da LPCC (1º se-

Cidade - Estado - Hospital (ano)	Freqüência relativa
Belém - PA Instituto Ofir Loiola (1º semestre/91)	9,9%
Salvador - BA Hospital Aristides Maltez	23,1%
Goiânia - GO Hospital Araújo Jorge (90)	14,3%
Rio de Janeiro - RJ INCa/Hospital do Câncer (90)	21,9%
Curitiba - PR Hospital Erasto Gaertner (1º semestre/91)	21,6%

Tabela 5 - Freqüência relativa dos casos de neoplasia maligna de mama feminina.

Fonte: Registros Hospitalares de Câncer.

mestre), a neoplasia maligna de mama foi a terceira causa.

Na Tabela 5 são apresentados os dados de freqüência relativa do número de casos de câncer feminino atendidos em cada um dos hospitais em relação ao número total de casos de câncer atendidos na instituição.

Outro dado muito importante que se pode depreender dos Registros Hospitalares de Câncer é a condição em que a paciente chega para o diagnóstico. Infelizmente, para o câncer de mama, em todos os registros disponíveis (Gráfico 3), as mulheres chegam para tratamento em estádios avançados da doença com poucas chances de tratamentos menos agressivos ou cura, traduzindo a precariedade das ações de prevenção, diagnóstico precoce e controle da doença no Brasil.

### Grupos de Risco

#### Aspectos clínicos e genéticos

Entre os variados aspectos relacionados com o risco de desenvolvimento do câncer de mama, o fator familiar é, talvez, o mais aceito na comunidade científica. Mulheres com mãe ou irmã com câncer de mama têm duas a três vezes mais risco; e, se ambas, mãe e irmã, têm câncer de mama, o risco aumenta mais, especialmente se tiver sido diagnosticada numa idade precoce. Se o câncer de mama da irmã for detectado antes dos 55 anos, por exemplo, a probabilidade da mulher desenvolver o câncer de mama antes dos 65 anos é de 50%. O risco aumenta também se o câncer for bilateral.

A Tabela 6 mostra alguns dos aspectos da história clínica, capazes de interferir no risco familiar para câncer de mama.

Paciente (câncer de mama)	Risco (para parentes de 1º grau)
Bilateral na pré-menopausa	8x
Bilateral na pós-menopausa	6x
Unilateral abaixo dos 45 anos	4x
Unilateral entre 45 e 55 anos	2,5x
Unilateral maior de 55 anos	1,5x

Tabela 6 - Risco de acordo com história clínica.

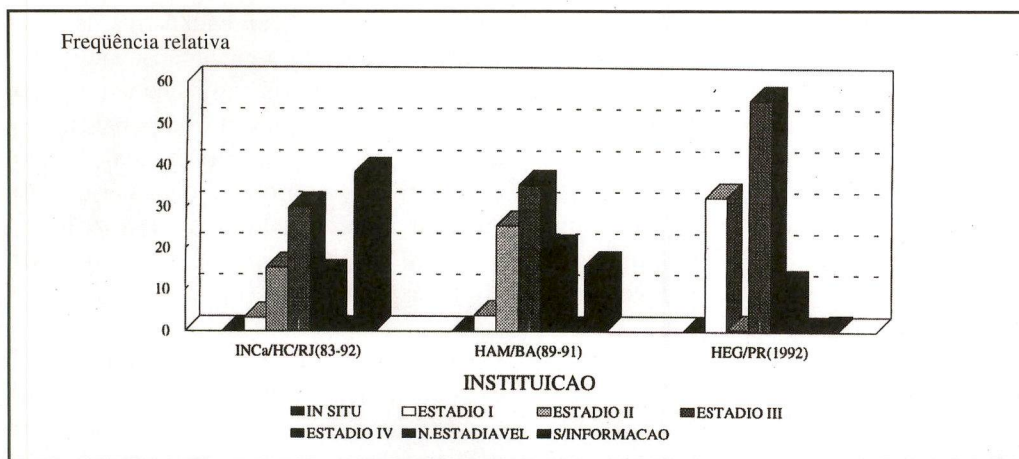


Gráfico 3 - Câncer de mama feminino segundo o estágio clínico.

Fonte: Registros Hospitalares de Câncer

Anderson sugeriu que a susceptibilidade familiar para o câncer de mama pode ocorrer, tanto na linhagem paterna quanto na materna, e o risco é proporcional ao número de parentes afetados<sup>(4)</sup>.

O risco de uma mulher desenvolver um segundo câncer de mama primário, pode ser acima de cinco vezes o risco da população feminina em geral<sup>(9)</sup>, particularmente nas mulheres relativamente jovens e/ou com história familiar de câncer de mama. Estima-se que cerca de 0,5% das mulheres com história prévia de câncer em uma das mamas, desenvolverá um segundo câncer de mama primário nos 15 anos subsequentes ao primeiro. Casos de câncer de mama têm também um risco algo aumentado (risco relativo menor que 2,0) de desenvolvimento de cânceres de endométrio e ovário e, provavelmente, de cólon, melanoma, de glândula salivar e de tireóide; por outro lado, mulheres com estes cânceres parecem ter um risco também um pouco elevado para câncer de mama. Estas associações podem ser atribuíveis aos mesmos fatores de risco. Outros cânceres múltiplos primários que ocorrem mais frequentemente que o esperado, podem resultar do tratamento radioterápico ou quimioterápico, como por exemplo câncer de mama seguindo doença de Hodgkin<sup>(13)</sup>.

Recentes evidências indicam que certos tipos de doenças benignas de mama, diag-

nosticadas por biópsias, estão associadas a um aumento de risco para câncer de mama. Riscos elevados foram encontrados para doença proliferativa benigna com hiperplasia atípica (risco relativo de 2,5-5,3) e algo elevados para doença proliferativa sem atipia (risco relativo de 1,6 - 22,2). Pouca ou nenhuma elevação no risco é vista quando não existem evidências de doença proliferativa (risco relativo de 0,9-1,6). Algumas evidências sugerem que a adenose esclerosante e a doença cística grosseira podem estar associadas a um aumento de risco. Mulheres com carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ* têm um risco bastante elevado de desenvolver câncer de mama. O risco relativo entre mulheres com carcinoma lobular *in situ* tem sido de 6,0 ou mais.

A descarga papilar pode ser obtida de 30 a 50% das mulheres em idades entre 30 e 50 anos que se submetem à expressão da papila. Mulheres com células epiteliais atípicas em sua descarga papilar têm cerca de cinco vezes mais risco de câncer de mama do que as que não apresentaram líquido, e um risco três vezes mais alto do que aquelas que mostram um líquido com citologia normal.

Mulheres com mamas nas quais o parênquima, visto à mamografia, é amplamente ocupado por áreas de densidades difusas ou nodulares, têm um risco mais elevado para câncer de mama e aquelas com ductos proeminentes à mamografia, têm um risco mo-

deradamente elevado. Tem sido demonstrado que a relação entre as densidades mamográficas (a proporção de tecido conjuntivo/epitelial e o tecido gorduroso) é um meio de prognóstico melhor do que os métodos de classificação qualitativos.

Quando mais de 75% do volume da mama é ocupado por densidades mamográficas, o risco é três a quatro vezes mais alto do que nas mulheres com mamas compostas predominantemente de tecido gorduroso<sup>(18)</sup>.

Esforços têm sido feitos para isolar o gen BRCA1 no cromossomo 17q 12-21. Evidências sugerem que mutações neste gen predis põem ao câncer de mama. Estima-se que mulheres com mutações na configuração genômica original do BRCA1 têm um risco de 85% de desenvolver câncer de mama em suas vidas. Autores têm identificado diversas famílias que mostram uma relação entre o câncer de mama e marcadores genéticos que evidenciam a região genética que codifica o BRCA1. É possível agora, dentro destas famílias, identificar os membros que carregam mutações no BRCA1. Embora ainda limitada a uma pequena parcela da população americana, novas pesquisas e investimentos, poderão tornar esta identificação disponível, em breve, como um método de rastreamento para mutações do BRCA1<sup>(7)</sup>.

### **Aspectos reprodutivos e hormonais**

As características reprodutivas associadas a um maior risco de câncer de mama incluem menarca precoce, menopausa tardia, idade da primeira gravidez completa após os 20 anos, nuliparidade e lactação. Os riscos relativos para cada grupo de alto risco, quando comparados com os seus correspondentes de baixo risco, são cerca de 2,0 ou menos<sup>(19)</sup>.

Hendersen e colaboradores relataram que, casos de mulheres com câncer de mama estabeleciam ciclos menstruais regulares mais rapidamente do que os controles, e que, a combinação de menarca precoce (até os 12 anos) e o estabelecimento de ciclos regulares (dentro de um ano após a menarca), estava associada a um aumento do risco, maior que três vezes<sup>(11)</sup>.

A taxa no aumento da incidência do câncer de mama diminui acentuadamente na época da menopausa e a menopausa antes dos 45 anos de idade está associada a um risco duas vezes menor, quando comparada à menopausa ocorrendo após os 55 anos<sup>(38)</sup>. Do mesmo modo, a ooforectomia antes dos 40 anos confere uma redução no risco de 50%, em comparação com menopausa natural por volta dos 50 anos<sup>(19)</sup>.

Duas das primeiras características reprodutivas da epidemiologia do câncer de mama conhecidas foram o decréscimo do risco com o aumento da paridade e o aumento do risco nas mulheres solteiras. MacMahon e colaboradores<sup>(22)</sup> fizeram o maior avanço para o entendimento do papel da gravidez no risco do câncer de mama, através da análise de um estudo colaborativo internacional de caso-controle: mulheres solteiras e casadas nulíparas tinham o mesmo risco, aumentado, para câncer de mama que era, aproximadamente, 1,4 vezes o das mulheres casadas com filhos. Entre as casadas, em cada país, mulheres com câncer de mama tinham menos filhos do que os controle. MacMahon<sup>(22)</sup> demonstrou claramente, entretanto, que este aparente efeito protetor da paridade era, na realidade, devido ao efeito protetor da idade precoce do primeiro nascimento (uma gravidez completa inclui a lactação do bebê). Aquelas mulheres com o primeiro parto ocorrendo antes dos 20 anos, tinham cerca da metade do risco das nulíparas ou daquelas com o primeiro parto até os 30 anos ou mais. Após o controle por idade do primeiro parto, partos subsequentes tinham pouca importância no risco de desenvolvimento do câncer de mama. Mulheres com câncer de mama tinham poucos filhos, simplesmente porque elas tinham tido o seu primeiro filho numa idade tardia. Dois estudos em outras populações observaram um pequeno efeito protetor residual no aumento do número de filhos, e isto sugere que deve haver certas circunstâncias nas quais a multiparidade oferece alguma proteção adicional. Em um recente estudo realizado em Shangai, foi observado que havia um efeito protetor em múltiplas gravidezes, mais notável após o quinto filho. Entretanto, o principal efeito protetor da gravidez resulta de uma gestação a termo



ocorrendo em idade precoce. No estudo de MacMahon<sup>(22)</sup>, gravidezes incompletas não têm qualquer efeito protetor. Recentemente Hendersen<sup>(12)</sup> referiu que um aborto de primeiro trimestre, espontâneo ou induzido, antes da primeira gravidez a termo está, na verdade, associado com um aumento do risco para câncer de mama. Esta observação tem sido confirmada em um estudo de coorte em mulheres de Connecticut (EUA) que tinham tido apenas um parto com filho vivo. Neste estudo, abortos após a primeira gravidez a termo completa, não levaram a um aumento do risco para câncer de mama.

O papel da lactação não tem sido claramente estabelecido: nem no aumento do risco, nem na proteção para o desenvolvimento do câncer de mama. Se o número cumulativo dos ciclos ovulatórios é diretamente relacionado com o risco de câncer de mama, um efeito benéfico da longa duração da amamentação seria esperado, já que a mesma faz com que haja um substancial retardo do restabelecimento da ovulação após uma gravidez completa. Devido a uma pequena proporção de mães com um grande número cumulativo de meses de amamentação, muitos estudos epidemiológicos prévios não têm permitido estimativas precisas dos efeitos da lactação no risco do câncer de mama. Recentemente Hendersen<sup>(12)</sup>, completou um estudo de caso-controle de base populacional, na China, em uma população na qual a longa duração da amamentação era o usual. Neste estudo 30% de redução no risco de câncer de mama foi observado para cada cinco anos de amamentação<sup>(12, 41)</sup>.

Os contraceptivos orais têm sido amplamente utilizados desde o início dos anos 60 existindo agora, uma literatura apreciável sobre a relação com o risco de câncer de mama. Apesar da existência de trabalhos evidenciando um aumento do risco, outros importantes estudos de caso-controle e de coorte, mostram evidências convincentes de que os contraceptivos orais, quando usados por longo tempo, não alteram o risco do câncer de mama. Em relação a sua utilização na adolescência, permanece indefinido o seu papel na alteração do risco.

Estudos com contraceptivos orais ou injetáveis de longa duração, compostos apenas de progestagênios - acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA) -, mostram poucas evidências de aumento do risco de câncer de mama, embora esta possibilidade não tenha sido descartada<sup>18</sup>.

O uso por longo tempo de estrogênio terapia de reposição, em doses moderadamente altas, segundo os dados confiáveis disponíveis, aumenta o risco de câncer de mama; já para as dosagens baixas por longos períodos de tempo, os estudos são insuficientes, sendo pouco provável que tenham efeito substancial no aumento de risco.

A utilização do dietilestibestrol entre as décadas de 40 e 60, com finalidade de reduzir o risco de abortos, tem sido associada, em muitos estudos, a um aumento do risco (1,5) para câncer de mama<sup>(12)</sup>.

### **Aspectos nutricionais e ambientais**

Importantes variações nas taxas de incidência do câncer de mama, verificadas em nível mundial e estudos em animais, como por exemplo, o trabalho pioneiro de Tannenbaum, em 1942, que mostrou um aumento no número de tumores de mama em camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras, levantaram suspeitas sobre papel dos lipídios na etiologia do câncer de mama<sup>(21)</sup>. Entretanto, os estudos epidemiológicos analíticos, realizados até o momento, não têm implicado qualquer constituinte específico da dieta. O papel da dieta no que concerne ao aumento de risco (1,5 a duas vezes) para o desenvolvimento do câncer de mama, tem sido verificado apenas nas mulheres na pós-menopausa.

Willet e colaboradores argumentaram que, o efeito protetor do peso corporal elevado, nas mulheres na pré-menopausa, poderia ser devido a maior facilidade de diagnóstico do câncer de mama em mulheres magras, bem como o aumento do risco em mulheres obesas na pós-menopausa, seria explicado pela maior conversão da androstenediona em

estroma no tecido adiposo, por ser a maior fonte de estrogênios endógenos nestas mulheres<sup>(40)</sup>.

Recentes estudos prospectivos indicam que a dieta rica em gorduras pode ser um fator de aumento do risco de câncer de mama quando a ingestão de gorduras é elevada na infância e adolescência.

Alguns autores atribuem uma modesta elevação no risco para câncer de mama nas mulheres com estaturas elevadas, na pós-menopausa.

Há indicações que a vitamina A ou outros agentes antiproliferantes possam reduzir o risco; outras evidências sugerem que uma baixa ingestão calórica total, durante a fase de crescimento, também seria um fator redutor do risco.

O consumo de álcool tem sido apresentado como um fator de risco para câncer de mama. Porém, estudos realizados não demonstram de forma consistente essa associação, bem como a quantidade de álcool necessária para trazer aumento no risco. Além disso, um mecanismo biologicamente aceito que explique a associação não tem sido identificado<sup>(31)</sup>.

O hábito de fumar cigarros não parece estar envolvido na etiologia do câncer de mama, embora alguns autores associem o tabagismo em idades precoces a um leve aumento de risco<sup>(28)</sup>.

Existem evidências do efeito carcinogênico das radiações ionizantes sobre as mamas, a partir de estudos de seguimento dos sobreviventes de explosões atômicas no Japão e também de mulheres que foram submetidas a altas doses de radiação ionizante no tratamento de mastites e tuberculose<sup>(14)</sup>. A extensão do risco é diretamente proporcional à dosagem da radiação e indiretamente à idade da mulher na época da radiação. Os efeitos de doses baixas, tais como aquelas feitas para diagnósticos médicos, entre elas a mamografia, e exposições ocupacionais permanecem incertos. Pouco é conhecido sobre o risco de câncer de mama e outros tipos de radiação, como por exemplo, a radiação eletromagnética, porém estudos a este respeito, vêm sendo desenvolvidos<sup>(17)</sup>.

## Comentários

Com o aumento da expectativa de vida da população brasileira e o conseqüente aumento do contingente feminino em idades mais avançadas, uma tendência de incremento nas taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama é esperada.

Mudanças no estilo de vida e ações de caráter educativo, associadas ao uso de tecnologias que possibilitem o diagnóstico precoce do câncer de mama, são as grandes armas para reverter esta tendência, já que o aumento nos anos de vida da população, o retardo da primeira gravidez, a redução no número de filhos - que foi no Brasil de 45% entre 1965 e 1985 -, e principalmente o diagnóstico tardio, colaboram para o agravamento da situação do câncer de mama na população feminina. No Brasil, a grande diversidade de características sócio-econômicas entre as regiões geográficas, faz com que tenhamos padrões diversos de ocorrência das doenças. Independente dos fatores regionais, individuais e hereditários, o câncer de mama feminino aparece em qualquer destes cenários como um sério problema de saúde pública e responsável por uma perda importante de anos de vida da população adulta feminina.

Para a resolução do problema, faz-se necessário uma decisão política de enfrentamento da situação, que requer altos investimentos em educação e pesquisa. O processo educacional deve ser dirigido tanto aos profissionais de saúde como à população em geral, visando especialmente a prevenção e o diagnóstico precoce. Faz-se necessário também uma melhor estruturação da rede primária e secundária de atendimento, com utilização adequada e racionalizada de métodos diagnósticos.

## Referências Bibliográficas

1. Abreu, E.; Rebelo, M.S. - Mortalidade por câncer no Brasil 1985-1987. Poster exposto no Internacional Meeting of Cancer Registry. Tchecoslováquia, 1993.
2. American Cancer Society - Cancer Statistics 1993. Professional Education Publication. USA, 1993.

3. American Cancer Society - Cancer Facts & Figures, 1993. Atlanta, USA, 1993.
4. Anderson, D.E. - Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. *Cancer*, 34: 1090-1097, 1974.
5. Banco Mundial Brasil - Novo desafio à saúde do adulto. Série de estudos do Banco Mundial sobre países. Washington, DC, 1990.
6. Bernstein, L.; Ross, R.K. - Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, 15: 48-65, 1993.
7. Biesecker, B.B; Boehnke, M.; Calzone, K. et al. - Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer: *JAMA*, 269: 1970-1974, 1993.
8. Brinton, L.A.; Schairer, C. - Estrogen replacement therapy and breast cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, 15: 66-79, 1993.
9. Chaudary, M.A.; Millis, R.R.; Hoskins, E.O. et al. - Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg*, 71: 711-714, 1984.
10. Gammon, M.D.; John, E.M. - Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 163-168, 1993.
11. Hendersen, B.E.; Pike, M.C.; Casagrande, J.T. - Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. *Lancet ii*: 363-364, 1981.
12. Hendersen, B.E.; Ross, R.; Bernstein, L. - Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*, 48: 246-253, 1988.
13. Hislop, T.G.; Elwood, J.M.; Coldman, A.J. et al. - Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer*, 49: 79-85, 1984.
14. Howe, G.R. - Epidemiologic of radiogenic breast cancer. *Prog Cancer Res Ther*, 26: 119-129, 1984.
15. Hunter, D.J.; Willett, W.C. - Diet, body size and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 110-132, 1993.
16. International Agency for Research on Cancer - Cancer incidence in Five Continents Vol. VI. IARC Scientific Publications n° 120, Lyon, France, 1992.
17. John, E.M.; Kelsey, J.L. - Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 157-162, 1993.
18. Kelsey, J.L. - Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiologic Reviews*, 15: 36-47, 1993.
19. Kelsey, J.L.; Gammon, M.D.; John, E.M. - Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Reviews*, 15: 36-47, 1993.
20. Lopes, E.R.; Abreu, E.; Gadelha, M.I.P. - A detecção do câncer de mama: atualização e recomendações. *Rev Bras Cancerol*, 39: 21-26, 1993.
21. Lopes, E.R.; Mendonça, G.A.; Mattos I.E. et al. - Câncer e meio ambiente em: Leal M.C.; Sabroza, P.C.; Rodriguez, R.H. et al. Saúde, ambiente e desenvolvimento 1992, Hucitec-Abrasco, Rio de Janeiro.
22. MacMahon, B.; Cole, P.; Brown J. - Etiology of human breast cancer: a review. *J Natl Cancer Inst*, 50: 21-42, 1973.
23. Malone, K.E.; Daling, J.R.; Weiss N. - Oral contraceptives on relation to breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 80-97, 1993.
24. Malone, K.E. - Diethylbestrol (DES) and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 108-109, 1993.
25. Mant, D.; Vessey, M.P. - Epidemiology and primary prevention of breast

- cancer in: Bland K.I.; Copeland, E.M. *The breast*, 1991, *W.B. Saunders Company*, Philadelphia.
26. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, 1991.
  27. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil Dados dos Registros de Base Populacional. Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, 1993.
  28. Palmer, J.R.; Rosenberg, L. - Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 145-156, 1993.
  29. Pike, M.C.; Spicer, D.V.; Dahmouh, L. et al. - Strogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Reviews*, 15: 17-35, 1993.
  30. Pinotti, J.A. et al. - Programa de Controle do Câncer de Mama em Países em Desenvolvimento. *Rev Bras Mast*, 2: 13-18, 1992.
  31. Rosenberg, L.; Metzger, L.S.; Palmer J.R. - Alcohol consumption and risk of breast cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiologic Reviews*, 15: 133-144, 1993.
  32. Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente - Comunicado técnico. Registro de Câncer de Base Populacional de Porto Alegre, 1994.
  33. Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará - Câncer em Belém do Pará, Amazônia-Brasil Dados 1988. Núcleo de Pesquisa-NUP. Registro de Câncer de Base Populacional, Belém, 1992.
  34. Sociedad de Lucha contra el cancer - Cancer en Quito Anuario, 1990. Quito, Equador, 1992.
  35. Societé Canadienne du Cancer - Statistiques canadiennes sur le cancer 1992. Ontario-Canadá, 1992.
  36. Stanford, J.L.; Thomas, D.B. - Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15: 98-107, 1993.
  37. The Cancer Registry of Norway - Incidence of cancer in Norway, Oslo, Norway, 1993.
  38. Trichopolous, D.; Mac Mahon, B.; Cole, P. et al. - The menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 48: 605-613, 1972.
  39. Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Registro de Câncer de Base Populacional de Campinas dados de 1991. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, São Paulo, 1993.
  40. Willet, W.C.; Browne, M.L.; Bain C. - Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol*, 122: 731-740, 1985.
  41. Yang, C.P.; Weiss, N.S.; Band, P.R. et al. - History of lactation and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 138: 1050-1056, 1993.