
Epidemiologia do Câncer de Mama

17 DE NOVEMBRO DE 1975 — SEGUNDA-FEIRA — 09:05 h

Dr. Antônio Pedro Mirra

Na epidemiologia analítica do câncer de mama procuramos, baseados na observação, examinar as hipóteses formuladas a partir de estudos descritivos.

Assim, foram observados os seguintes fatos:

— Nos países ocidentais, o câncer de mama na mulher é a localização mais comum, bem como a sua mortalidade ocupa as primeiras posições.

— Nos USA e Norte da Europa a sua incidência é de 5 a 6 vezes maior do que na Ásia e África. No Sul da Europa e na América Latina ela ocupa posição intermediária.

— Em países cuja incidência é pequena, as mulheres têm uma lactação prolongada e uma alta paridade (populações asiáticas).

— Em países cujas mulheres apresentam lactação de duração pequena, a sua incidência é alta (USA).

— O risco do câncer de mama na mulher está sempre relacionado a uma série de fatores, principalmente a algum aspecto da sua vida reprodutiva.

Estudos prospectivos e retrospectivos podem ser usados nesse campo, sendo com maior frequência os últimos. Exemplo desse tipo de estudo é o estudo internacional colaborativo realizado por MacMahon e cols., de 1964 a 1968, em 7 áreas representativas de: alta incidência (Boston — 55/100.000 hab. e Glamorgan — 38,8/100.000 hab.), intermediária incidência (Atenas —

28,9/100.000 hab., Slovênia — 24,4/100.000 hab. e São Paulo) e baixa incidência (Taipé — 9,1/100.000 hab. e Tóquio), reunindo-se cerca de 4.395 casos de câncer de mama e 12.888 controles.

FATORES DE RISCOS

Os seguintes fatores de riscos podem ser verificados para o câncer de mama:

A. FATORES DA VIDA REPRODUTIVA

1. **Gravidez:** Protege a mulher contra o câncer de mama. A nulípara tem um risco maior do que a multípara (somente para gravidez a termo), cujo risco é considerado igual a 2,5. Embora o estado marital (solteira e casada) não espelhe bem esse aspecto, ele pode mostrar diferenças (solteiras apresentam um maior risco); em São Paulo o risco relativo foi igual a 1,4.

2. **Idade à primeira gravidez:** O risco aumenta com o aumento da idade da mulher à primeira gravidez. Mulheres cuja primeira gravidez ocorreu antes dos 20 anos de idade têm 1/3 menos do risco, quando comparadas àquelas cuja primeira gravidez ocorreu após os 35 anos (em São Paulo o risco relativo foi igual a 0,7). Além disso, o risco da mulher cuja primeira gravidez ocorreu após os 30 anos é maior do que a da nulí-

para, sendo igual a 3,5. O efeito protetor é essencialmente limitado à primeira gravidez; as subseqüentes gravidezes, mesmo em idade precoce, conferem proteção nula ou pequena à mulher.

Mulheres com uma primeira gravidez em idade jovem têm possibilidade de uma paridade maior do que aquela cuja primeira gravidez ocorreu em idade tardia, o que explicaria a aparente proteção dada pela alta paridade.

A proteção é dada apenas pela gravidez a termo. O aborto não confere proteção.

O fato de a gravidez ocorrida na década ou após a menarca estar associada com um reduzido risco do câncer de mama, leva-nos a considerar que fatores etiológicos estarão operando durante esse período da vida. Esse primeiro período da vida da mulher seria então de alto risco para a iniciação tumoral. A primeira gravidez a termo seria a responsável ou pela mudança nos fatores relacionados ao alto risco, ou pelas alterações do tecido mamário, tornando-o menos susceptível à transformação maligna.

Entretanto, na nulípara e na mulher cuja primeira gravidez ocorreu após os 30 anos de idade, o mecanismo poderia se apresentar diferente, pois estaria ligado mais à promoção das células já transformadas do que propriamente à iniciação da neoplasia.

3. Lactação: Ela não confere qualquer proteção à mulher, mesmo considerando-se áreas de alto, intermediário e baixo risco do câncer de mama (risco = 1). Mesmo em áreas cujas mulheres apresentaram uma prolongada lactação (+ 5 anos), não houve diferenças significativas entre os casos de câncer e o grupo controle.

B. FATORES DA ATIVIDADE OVARIANA

1. Idade à menarca: A menarca precoce é associada a um aumento do risco do câncer de mama (risco = 1,5). Em São Paulo não houve uma associação evidente.

A associação do risco com a idade à menarca e gravidez precoce indica o quanto é importante a precocidade de uma atividade reprodutiva para a proteção da mulher contra o câncer de mama.

2. Idade à menopausa natural: Quanto mais tarde ocorrer a menopausa natural, maior o risco do câncer de mama (risco = 1,5). Em São Paulo, para as mulheres cuja menopausa natural ocorreu tardiamente, à idade de 55 anos ou mais, esse risco foi duas vezes maior do que para aquelas que apresentaram menopausa antes dos 50 anos. Em Atenas, igualmente, foi duas vezes maior.

O efeito protetor conhecido da ooforectomia e o risco associado à menopausa natural tardia indicam a importância do papel da continuidade da atividade ovariana durante a segunda metade da vida reprodutiva da mulher.

O mecanismo responsável pela etiologia do câncer, durante todas as idades, pode não ser o mesmo: o ovário teria um papel na iniciação da neoplasia nos primeiros anos apenas, enquanto nos últimos anos estaria relacionado à promoção das células já transformadas.

3. Idade ao diagnóstico (na pré e pós-menopausa): O seu risco se apresentou maior quando a mulher se apresentou em pós-menopausa, mesmo quando a primeira gravidez ocorreu em idade precoce (São Paulo). Seria um fato a mais, favorável a não aceitação da alta paridade, considerada isoladamente, como protetora contra o câncer de mama.

A primeira gravidez em idade jovem e a condição de pré-menopausa seriam situações que confeririam maior proteção à mulher contra essas neoplasias.

4. **Menopausa artificial:** Tem-se observado que ela se apresenta menos freqüente entre pacientes com câncer de mama. Em São Paulo, embora tenha havido mais casos nesse grupo, não foi significativo.

C. OUTROS FATORES

1. **Peso/Altura:** Em São Paulo houve uma associação positiva entre pacientes com câncer de mama em pós-menopausa (50 e + anos) e o peso e a altura considerados isoladamente; essa associação foi mais intensa com o peso (o risco relativo foi crescente com o aumento do peso, de 1,6 a 2,5). A relação P/A também apresentou essa associação, porém, mais moderada.

Waard sugere, em face da prevalência de obesidade em países ocidentais (responsável pelo aumento da produção de esteróides pela suprarrenal), a existência de um tipo etiológico de câncer de mama, que ocorre primeiramente na pós-menopausa e estaria relacionado principalmente a esses estrogêneos da suprarrenal. Então, alterações do alto risco existente num segundo período da vida da mulher (década ou a vizinhança da menopausa), para o câncer de mama, poderiam estar associadas às diferenças de peso.

3. **Diferenças genéticas:** As diferenças de taxas de câncer de mama em populações asiáticas e ocidentais, provavelmente, não são determinadas por razões genéticas.

Descendentes de japoneses que migram para os EUA têm taxas mais altas de câncer de mama do que as mulheres que vivem no Japão. Descendentes de chineses no Hawái (2 a 3 gerações) têm taxas quase tão altas

quanto as mulheres caucasianas. Então essas diferenças seriam dadas mais por fatores ambientais.

4. **Moléstia benigna da mama:** A mastopatia crônica cística tem sua associação com o câncer de mama considerada por muitos autores. Embora apenas 5% de mulheres com câncer de mama tenham apresentado anteriormente uma mastopatia confirmada histologicamente, outros estudos feitos em mamas removidas por apresentarem carcinoma mostraram a freqüência dessa moléstia em 39% dos casos. (Davis e all.)

O mecanismo dessa associação é ainda desconhecido. Entretanto, duas explicações prováveis podem ser dadas:

a) a moléstia cística é uma condição pré-cancerosa, que predispõe às alterações malignas ou é uma manifestação precoce das alterações malignas;

b) moléstias benignas e malignas de mama têm fatores etiológicos em comum, talvez um quadro hormonal peculiar.

5. **História familiar:** Estudos de agregação familiar em câncer de mama indicaram que parentes de mulheres com essa moléstia têm 2 a 3 vezes mais risco do que a população geral com neoplasia maligna mamária.

Esse aumento do risco está presente tanto em relação ao ramo paterno quanto ao materno. Não muitas famílias existiram com esse risco muito alto. Exemplo é dado pela família do médio Broca (1866), que em 5 gerações houve 38 óbitos, dos quais 14 foram em homens (1 apenas por câncer) e 24 em mulheres (15 por cânceres, sendo 10 por câncer de mama).

6. **Dieta:** Existem diferenças dietéticas para mulheres ocidentais e asiáticas, que também

apresentam freqüências diversas de câncer de mama.

Os mecanismos para explicar a ação desse fator são:

a) a dieta poderia afetar a síntese hormonal (estrógenos) e seu metabolismo: depósitos de gorduras contêm enzimas aromáticas necessárias à transformação de andrógenos em estrógenos.

b) a conversão e o metabolismo dos estrógenos pelo fígado podem ser afetados pelo tipo ou volume do conteúdo intestinal, (circulação entero-hepática). A associação dos cânceres mamários com outras localizações (o do cólon por exemplo) poderia ser um reforço a essa correlação com o consumo de gorduras (o consumo exagerado de gorduras pode ser responsável pelo câncer de cólon).

Como resultante desses estudos todos, hipóteses etiológicas são formuladas hoje, para o câncer de mama: — Virótica: o vírus B — tipo RNA ou agente tumoral mamário do camundongo — MMTA, isolado no leite por Bittner, é muito semelhante morfologi-

camente a partículas existentes no leite humano, principalmente, naquelas mulheres que apresentam história familiar do câncer de mama.

— *Hormonal*: esteróides da suprarrenal, estrógenos ovarianos (estrone, estradiol) e estrógenos sintéticos (existentes nos anti-concepcionais), poderiam ser considerados como fatores causais do câncer de mama: o estriol (encontrado em mulheres orientais), a prolactina e a progesterona seriam protetores contra esses tumores.

— *Genética*: seria sustentada, provavelmente, pela agregação familiar do câncer de mama.

Embora tenhamos conhecimento desta grande série de fatos, Cole propõe uma revisão de muitos deles, em nível de:

- 1) - Quadros descritivos: referentes a diferenças raciais e sociais.
- 2) - Quadros analíticos: referentes a idade à primeira gravidez e a idade à menopausa.
- 3) - Correlações biológicas de quadros analíticos: estudo do perfil estrogênico.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — MacMAHON, B.; COLE, P. & BROWN, J. Etiology of human breast cancer — a review. **J. Nat. Cancer Inst.**, **50**: 21-42, 1973
- 2 — MacMAHON, B.; LIN, T.M.; LOWE, C.R.; MIRRA, A.P.; RAVNIHAR, B.; SALBER, E.J.; TRICHOPOULOS, D.; Valaoras, V.G. & YUASA, S. Lactation and cancer of the breast. A summary of an international study. **Bulletin of World Health Organization**, **42**: 185-194, 1970
- 3 — MacMAHON, B.; COLE, P.; LIN, T.M.; LOWE, C.R.; MIRRA, A.P.; RAVNIHAR, B., SALBER, E.J.; VALAORAS, V.G. & YUASA, S. Age at first birth and cancer risk. **Bulletin of World Health Organization**, **43**: 209-221, 1970
- 4 — MIRRA, A. P.; COLE, P. & MacMAHON, B. Breast cancer in an area of high parity: São Paulo, Brazil. **Cancer Research**, **31**: 77-83, 1971
- 5 — MIRRA, A.P.; COLE, P.; MacMAHON, B.; GUARNIERI NETTO, C.; ARIE, G.; PAOLERA, J.D.; FREITAS, J.P.A; GOES Jr.; J.S.; LUDOVICI, O. & NESTAREZ, O.B. Estudo epidemiológico do câncer de mama numa área de alta paridade: São Paulo, Brasil. **Rev. Ass. Med. Bras.**, **18**: 357-364, 1972
- 6 — WAARD, F. & HALEWIJN, E.A.B. A prospective study in general practice on breast-cancer risk in postmenopausal women. **Int. J. Cancer**, **14**: 153-160, 1974