

Antecedentes familiares de primeiro e segundo graus como fatores de risco para o câncer de mama – Estudo caso-controle

First and second degree family history as a risk factor for breast cancer. A case-control study

Marta Maria Vasconcelos de Araújo¹, Laís Ribeiro da Costa Paes², Thiago Costa de Almeida², Jonatha de Oliveira Lopes², Cira Danielle Casado Alves², Francisca Indira Beltrão Colaço Costa², Andréa Tatiane Oliveira da Silva³

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (Ufal), Maceió, AL.

¹Graduada em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal). Mestre e doutora em Ginecologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora da disciplina de Ginecologia da Universidade Federal de Alagoas (Ufal).

²Graduada(o) em Medicina pela Ufal.

³Estudante em Medicina pela Ufal.

Endereço para correspondência: Thiago Costa de Almeida. Rua Manoel Ribeiro da Rocha, 159, ap. 304, Ponta Verde, 57035-395, Maceió, AL. Tels.: (82) 9361-1633/(82) 3325-8550, e-mails: tc_almeida@hotmail.com e lais_paes@hotmail.com

Recebido em: 30/10/2008. Aceito após modificações em: 17/2/2008

Palavras-chaves

Neoplasia mamária; História familiar; Fator de risco.

Keywords

Mammary neoplasia; Family history; Risk factor.

RESUMO

Objetivo: No Brasil, observa-se significativo aumento na incidência do câncer de mama nos últimos anos. A história familiar positiva para câncer de mama é importante fator de risco para desenvolvimento dessa patologia. Conhecer fatores de risco para esse câncer é de grande importância para detecção e orientação precoce de famílias de alto risco. **Método:** Trata-se de estudo epidemiológico, retrospectivo, caso-controle, abrangendo instituições-referência para tratamento oncológico em Alagoas, Brasil, no período de janeiro de 2002 a abril de 2008. Foram incluídas mulheres entre 25 e 75 anos. A amostra foi constituída de 244 casos com confirmação histológica para câncer de mama e 276 controles com mamografia sem características de malignidade (BI-RADS 1 e 2) ou mamografia inconclusiva (BI-RADS 0) com ultrassonografia complementar e exame clínico normais. **Resultados:** Neste estudo, história familiar positiva de primeiro e/ou segundo grau de câncer de mama aumentou o risco de desenvolvimento dessa patologia (OR: 2,52; IC 95%: 1,53-4,21; $p < 0,01$). Dessas mulheres, 39% possuíam história familiar positiva de primeiro grau, 57%, antecedente familiar de segundo grau e 4%, história familiar de primeiro e segundo graus. A história familiar de primeiro grau isolada de câncer de mama aumentou o risco de desenvolvimento dessa patologia (OR: 3,81; IC 95%: 1,72-9,16; $p < 0,01$), enquanto a análise isolada da história familiar de segundo grau comportou-se como fator de risco, porém de maneira não estatisticamente significativa (OR: 1,89; IC 95%: 1,03-3,51; $p = 0,0503$). **Conclusão:** História familiar positiva para câncer de mama aumentou o risco de desenvolvimento dessa doença, entretanto, a história familiar de segundo grau isolada não foi estatisticamente significativa.

ABSTRACT

Objective: A relevant increase of breast cancer incidence was observed in Brazil in the last few years. An important risk factor for developing breast cancer is a positive family history of this disease. **Method:** The knowledge of breast cancer risk factors is a big step towards a meaningful preventive intervention. This is an epidemiological, retrospective, case-control study, involving institutions listed as reference for cancer treatment in Alagoas, Brazil during the period between January 2002 and April 2008. Women aged between 25 and 75 years old were included. The sample involved 244 cases with histological confirmation for breast cancer and 276 controls free of malignant characteristics at mammography (BI-RADS 1 and 2) or inconclusive mammography (BI-RADS 0) with normal ultrasound and clinical examination. **Results:**

*First and second degree family history of breast cancer increased the risk of breast neoplasm in our study (OR: 2.52; 95% CI: 1.53-4.21; $p < 0.01$). According to our research, 39% of all woman with family history of breast cancer present only first degree family history, 57% only present second degree and 4% present both degrees. An isolated first degree family history increased risk of this cancer (OR: 3.81; 95% CI: 1.72-9.16; $p < 0.01$), but isolated second degree history doesn't behave as a risk factor of this neoplasm (OR: 1.89; 95% IC: 1.03-3.51; $p = 0.0503$). **Conclusion:** Patient reported of first degree family history of breast cancer increases the risk of developing disease. Isolated second degree history of breast cancer was a risk factor for acquire this neoplasm, but was not statistically significant, in our study.*

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, por ano, ocorram mais de um milhão de casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que o torna o câncer mais comum entre as mulheres. No Brasil, não tem sido diferente. Informações processadas pelos Registros de Câncer de Base Populacional, disponíveis para 16 cidades brasileiras, mostram que na década de 1990 esse foi o câncer mais frequente no país¹.

Segundo a última publicação do Instituto Nacional do Câncer, válida como referência para os anos de 2008 e 2009, o número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 foi de 49.400, com risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Em Alagoas, esperou-se, em 2008, incidência de 20,5 casos para cada 100 mil mulheres, sendo 160 novos casos na capital e 330 em todo o estado, constituindo-se mais uma vez como a segunda neoplasia maligna entre as mulheres alagoanas, perdendo apenas para o câncer de pele não melanocítico².

No Brasil, o aumento da incidência tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que pode ser atribuído, principalmente, ao retardamento no diagnóstico e na instituição de terapêutica adequada^{1,3,4}.

Estudos epidemiológicos têm encontrado vários fatores de risco, os quais estão bem estabelecidos. Esses estudos sugerem que fatores genéticos e ambientais são responsáveis pela variação da incidência do câncer de mama em vários países, entre esses fatores, inclui-se a história familiar positiva de câncer de mama. As mulheres cuja mãe ou irmã apresentaram câncer de mama têm 3 a 4 vezes mais chance de desenvolvê-lo^{5,6}. Acredita-se que mulheres cuja tia ou avó apresentaram câncer de mama têm 1 a 2 vezes mais chance de desenvolvê-lo⁷. Entretanto, apenas 10% das pacientes acometidas apresentam história familiar positiva⁵⁻⁷.

Uma história familiar positiva de neoplasia mamária bilateral na pré-menopausa em parentes de primeiro grau confere risco tão alto quanto 50% dessas mulheres também desenvolverem a doença antes dos 70 anos⁸⁻¹⁰. Entretanto, o risco entre os parentes de mulheres com câncer mamário unilateral é menor: a maioria dos estudos caso-controle indica risco re-

lativo a dobro ou triplo nas parentes em primeiro grau, correspondendo a risco em toda a vida de cerca de 20%^{8,11,12}.

Muito desse risco está associado com a existência de mutações genéticas em BRCA-1 e BRCA-2, localizados nos braços longos dos cromossomos 17 e 13, respectivamente. Em estudos, observou-se que as mulheres portadoras de BRCA-1 mutado apresentavam risco global de 87% de desenvolver câncer de mama em uma idade média de 45 anos^{10,13,14}. Entretanto, apenas 5% a 10% dos casos de neoplasia mamária são decorrentes da mutação de BRCA-1 e 2¹³⁻¹⁵. Existem também as mutações pontuais nos códons 12, 13 e 61 dos proto-oncogenes ras que permitem sua transformação em oncogenes facilitadores da patologia mamária¹⁵.

Estudos caso-controle feitos no Brasil concluíram que essa patologia está associada significativamente à presença de história familiar em primeiro grau para câncer de mama^{5,16}.

Embora outros aspectos, principalmente fatores ambientais e fisiológicos, sejam também importantes, ao se constatar casos familiares e hereditários, seria possível a criação de programas de controle para a identificação de mulheres com predisposição genética. Isso possibilitaria ao médico intervir nessa população, afastando fatores modificáveis, como o uso de terapia de reposição hormonal, ou, ainda, diagnosticando precocemente o câncer de mama (idade de início do rastreamento mamográfico), o que aumentaria a possibilidade de tratamento adequado, sem maiores mutilações, melhorando o prognóstico e amenizando o impacto psicológico das pacientes^{17,18}. A detecção precoce de uma doença é possível por meio de educação para o diagnóstico precoce em pessoas sintomáticas ou do rastreamento (triagem) em populações assintomáticas.

Entre os métodos de imagem, a mamografia é o mais frequentemente utilizado, apresentando alta sensibilidade na detecção de câncer mamário em estágio precoce. No entanto, essa modalidade diagnóstica apresenta baixa especificidade e alguns fatores podem dificultar o diagnóstico correto do câncer mamário, incluindo mamas densas, implantes mamários e alterações mamárias pós-cirúrgicas. Além disso, o exame mamográfico também não possibilita o diagnóstico diferencial entre lesões císticas e sólidas¹⁹.

A ressonância nuclear magnética (RNM) da mama é exame não invasivo e de alta sensibilidade para tumores mamários maiores de 2 mm. Tem importância principalmente para pacientes jovens, com mamas densas ou implantes mamários. Apresenta baixa especificidade na detecção do câncer de mama, entretanto, possui maior acurácia do que a mamografia e o ultrassom em avaliar o tamanho e as características morfológicas do tumor, bem como em diagnosticar lesões multifocais e multicêntricas. Não obstante a alta acurácia da RNM mamária, sugerindo inclusive a possibilidade de, em um futuro próximo, poder substituir o exame mamográfico em grupos específicos de pacientes, o uso desse método diagnóstico, atualmente, precisa ser ponderado em razão do alto custo, que ultrapassa em até vinte vezes o preço de um exame mamográfico¹⁹.

O presente estudo propõe-se a analisar os antecedentes familiares de câncer de mama em primeiro e segundo graus como risco de desenvolvimento dessa neoplasia.

Metodologia

Este estudo tem caráter epidemiológico, tipo caso-controle, retrospectivo, de caráter multi-institucional, abrangendo as instituições públicas e privadas tidas como referência para o tratamento oncológico no estado de Alagoas, Brasil (Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas (HU-UFAL), Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Hospital da Agroindústria do Açúcar e do Alcool, Hospital Memorial Arthur Ramos e Hospital Sanatório), no período de janeiro de 2002 a abril de 2008. Neste estudo foram incluídas 244 pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de mama de origem epitelial, em diferentes estádios clínicos, confirmados pelo exame anatomo-patológico, e idade na época do diagnóstico entre 25 e 75 anos.

As pacientes do grupo-controle (276) foram selecionadas no ambulatório de ginecologia geral do HU-UFAL e em instituições privadas. Os critérios de inclusão foram pacientes com idades entre 25 e 75 anos, que apresentaram exame clínico da mama normal, acompanhado de laudo mamográfico normal (com classificação do Breast Image Reporting and Data System – BI-RADS I ou II) ou, ainda, com laudo mamográfico inconclusivo (BI-RADS 0), seguido de ultrassonografia mamária normal.

A RNM não pôde ser utilizada no presente estudo por causa de seu alto custo e do difícil acesso à sua realização pela amostra estudada.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista com protocolo previamente elaborado, após explicação detalhada do objetivo e da importância dessa pesquisa e com a finalidade de buscar informações sobre os fatores pesquisados. O controle de adesão dos pacientes ao protocolo foi feito pela listagem dos casos de câncer de mama notifica-

dos no Laboratório de Anatomia Patológica das diversas instituições implicadas no trabalho.

Os dados colhidos foram digitados duplamente e as respostas, codificadas, a fim de diminuir erros e agilizar a digitação dos dados. O programa EPI-INFO, versão Windows 33, foi utilizado para a confecção do banco de dados e sua análise. Para determinação dos fatores de risco selecionados para câncer de mama na análise bivariada condicional e não condicional foi utilizada a razão de chances ou *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Este projeto está embasado na Declaração de Helsinque, de 1989. Sabe-se que essas pacientes foram abordadas em um momento de fragilidade, tendo em vista a vivência do diagnóstico definitivo de que são portadoras de câncer, porém, a importância dessa pesquisa está no conhecimento do comportamento do câncer de mama no estado de Alagoas, Brasil, trazendo subsídios para protocolos efetivos que tentem diminuir a incidência de sua mortalidade e a criação de novas estratégias de prevenção.

Resultados

A presente amostra final foi de 244 casos e 276 controles.

Tabela 1. Número de pacientes dos grupos caso e controle.

Pacientes	Frequência	Percentual
Caso	244	46,9%
Controle	276	53,1%
Total	520	100%

A média de idade encontrada entre todas as pacientes foi de, aproximadamente, 49 anos. Analisando separadamente cada grupo, a média encontrada no grupo-caso foi de, aproximadamente, 52 anos e no grupo-controle foi de 47 anos. Portanto, os resultados do presente estudo mostram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre as médias de idade do grupo-caso e do grupo-controle.

Investigando os antecedentes familiares de câncer de mama (ou primeiro grau ou segundo grau), observou-se que 79 pacientes tinham positividade para tal fator, visto que, destes, 52 pacientes eram do grupo-caso e 27 do grupo-controle.

Tabela 2. Antecedentes familiares de câncer de mama.

Antecedentes pessoais	Caso	Controle	Total
Sim	52	27	79
Não	186	244	430
Total	238	271	509

OR: 2,52 (1,53-4,21), $p: 0,0003$.

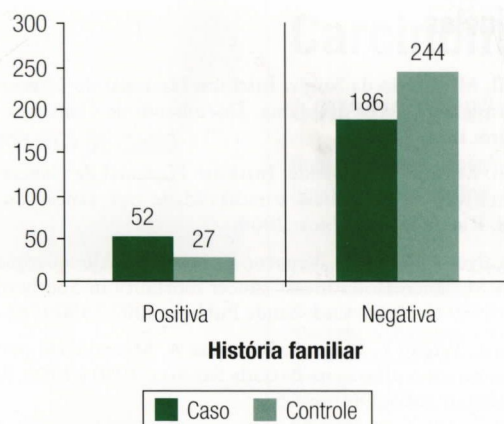


Gráfico 1. História familiar de câncer de mama.

A positividade para antecedentes de primeiro e segundo grau foi encontrada em três pacientes, sendo todas do grupo-caso.

Tabela 3. Antecedentes familiares de primeiro e segundo graus.

Antecedentes pessoais	Caso	Controle	Total
Sim	3	0	3
Não	241	276	517
Total	244	276	520

OR: indefinido, $p: 0,2050$.

Quando se separam os antecedentes em primeiro e segundo grau, observa-se que 33 pacientes tinham história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, porquanto 25 pacientes eram do grupo-caso e oito do grupo-controle; e 49 pacientes tinham antecedentes de segundo grau, sendo 30 casos e 19 controles, evidenciando-se significância estatística apenas para antecedentes de primeiro grau. A história familiar de câncer de mama em parentes de segundo grau mostrou-se ser fator de risco, no entanto, essa diferença pode ter ocorrido apenas ao acaso, uma vez que o valor de p foi superior a 0,05.

Tabela 4. Antecedentes familiares de primeiro grau.

Antecedentes pessoais	Caso	Controle	Total
Sim	25	8	33
Não	219	268	487
Total	244	276	520

OR: 3,81 (1,72-9,16), $p: 0,0011$.

Discussão

Nesse estudo, observou-se associação significativa entre história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro

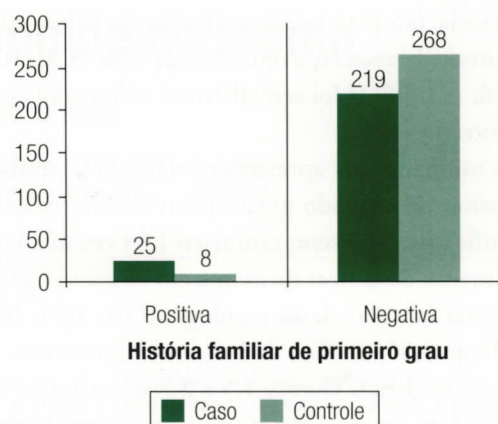


Gráfico 2. História familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau.

Tabela 5. Antecedentes familiares de segundo grau.

Antecedentes pessoais	Caso	Controle	Total
Sim	30	19	49
Não	214	257	471
Total	244	276	520

OR: 1,89 (1,03-3,51), $p: 0,0503$.

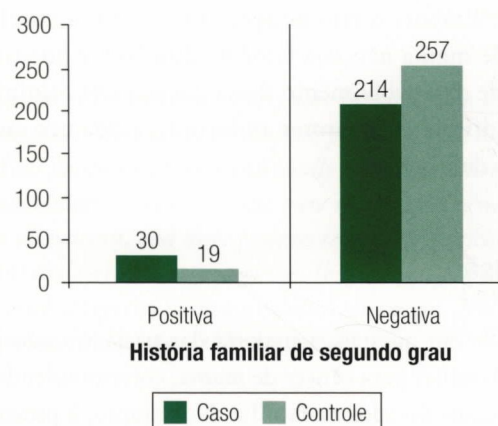


Gráfico 3. História familiar de câncer de mama em parentes de segundo grau.

e/ou segundo grau e o aumento da incidência dessa patologia nas entrevistadas. Apesar de o antecedente familiar para câncer de mama ser fator de risco para o desenvolvimento dessa patologia, a grande maioria dos casos do presente estudo (84,47%) não possui parente afetado, apresentando-se como casos isolados na família, dado também observado por outros estudos^{20,21}.

Ainda no presente estudo, pode-se observar aumento relevante da incidência de câncer de mama em mulheres

com história familiar positiva apenas de primeiro grau. A magnitude da associação encontrada (OR: 3,81; IC95%: 1,72-9,16; p: 0,0011) foi semelhante à observada em estudos prévios^{5,6,20,22}.

Já as mulheres que apresentavam história familiar positiva apenas de segundo grau, apesar de estatisticamente não significativa, apresentaram risco 1,89 vez maior de desenvolvimento do câncer de mama em relação às pacientes sem história familiar dessa patologia (OR: 1,89; IC95%: 1,03-3,51; p: 0,0503). Tais dados concordaram com a literatura, que evidencia chance 1,5 a 2,7 vezes maior^{7,22}.

A RNM da mama é exame não invasivo e de alta sensibilidade para tumores mamários maiores de 2 mm. Tem importância principalmente para pacientes jovens, com mamas densas ou implantes mamários. No entanto, tal exame não pôde ser utilizado no estudo em questão, em virtude de seu alto custo e do difícil acesso à sua realização por essa amostra. Apesar disso, sua não utilização não comprometeu os resultados do trabalho, uma vez que estes estão de acordo com a literatura médica.

A reafirmação de que o antecedente familiar de câncer de mama comporta-se como importante fator de risco para neoplasia mamária possibilita que as familiares de alto risco iniciem o rastreamento precocemente e sejam seguidas com maior frequência, além de serem selecionadas para realização de exames e procedimentos de alto custo, como a RNM. Embora o fato de apresentar história familiar de câncer de mama não seja fator modificável, é possível que o risco de desenvolvimento dessa doença seja minimizado pela modificação de fatores ambientais ainda não completamente definidos.

Conclusão

No estudo em questão, a maioria das pacientes não possui história familiar para câncer de mama, correspondendo, portanto, a casos isolados na família. No entanto, a presença de história familiar dessa neoplasia elevou o risco de as pacientes desenvolverem o câncer.

O antecedente em parente de primeiro grau foi o fator mais importante, aumentando o risco de aparecimento dessa neoplasia de maneira significativa, apontando famílias de alto risco e possibilitando o seguimento em períodos mais curtos, com o objetivo de realizar a detecção precoce dos tumores.

Apesar de o antecedente de segundo grau ter se comportado como fator de risco, não se observou diferença estatisticamente significativa com o grupo sem antecedente familiar de segundo grau.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (Inca). Controle do Câncer de Mama. Documento de Consenso. Rio de Janeiro: Inca; 2004.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2008. Rio de Janeiro: Inca; 2008.
3. Gonçalves A, Jobim B, Vanacor R, Nunes L, Albuquerque I, Bozzetti M. [Increase in breast cancer mortality in Southern Brazil from 1980 to 2002]. *Cad. Saude Publica*. 2007;23(8):1785-90.
4. Zago A, Pereira L, Braga A, Bousquat A. Mortalidade por câncer de mama em mulheres na Baixada Santista, 1980 a 1999. *Rev Saude Publica*. 2005;39(4):641-5.
5. Souza R, Defferrari R, Lazzaron A, Scherer L, Borba A, Frasson A. Relação da história familiar em primeiro grau com câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 1998;8(3):123-8.
6. Duffloth R, Carvalho S, Heinrich J, Shinzato J, Santos C, Zeferino L, et al. Análise de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiros com carcinoma de mama e história familiar positiva. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(4).
7. Souza R, Lazzaron A, Defferrari R, Álvaro A, Scherer L, Frasson A, et al. História familiar em segundo grau como fator de risco para câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1998;20(8):469-73.
8. Lima GR, Martins NV. Neoplasias malignas da mama. In: Lima GR, Martins NV (orgs.) *Onco ginecologia*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1992. p. 63-83.
9. Abrão F, et al, editores. *Tratado de oncologia genital e mamária*. São Paulo: Roca; 1995.
10. Fletcher S. Screening for breast cancer. Up to date. 2003. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
11. Veronesi U, et al. *Mastologia oncológica*. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
12. Bland KI, Copeland III EM. *A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas*. São Paulo: Manole; 1994.
13. Stratton J, Gayther S, Russell P, Dearden J, Gore M, Blake P, et al. Contribution of BRCA-1 mutations to ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1125-30.
14. Agullo A. Genética y cáncer de mama. *Serviço Cirurgia Hospital Clínico Valencia*; 1999. p. 1-6.
15. Lima S, Piatto S, Santos RE, Matheucci E Jr, Monte O. Frequência de mutação no códon 12 do gene k-ras no carcinoma ductal invasivo de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;21(3):127-31.
16. Gomes AL, Guimarães MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AF. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. *Int J Epidemiol*. 1995;24(2):292-9.
17. Pinotti JA. *Compêndio de mastologia*. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1991.
18. Armstrong K, Eiren A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;342(8):564-71.
19. Alvares B, Michael M. O uso da ressonância magnética na investigação do câncer mamário. *Radiol Bras*. 2003;36(6):373-8.
20. Leal CT, Santos KRR, Nunesmaia HGS. Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol*. 2002;12(2):15-22.
21. Calderón-Garcidueñas AL, Parás-Barrientos FU, Cárdenas-Ibarra L, González-Guerrero JF, Villarreal-Ríos E, Staines-Boone T, et al. Risk factors of breast cancer in Mexican women. *Salud Publica Mex*. 2000;42(1):26-33.
22. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. *Rev Bras Cancerol*. 2003;49(4):227-38.