

CANCRO DA MAMA FAMILIAR*

MARIA JOSÉ BENTO, CONCEIÇÃO LEAL, NICOLE DUEZ, CARLOS LOPES
 Serviço de Epidemiologia e Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil,
 Centro Regional do Porto. Porto

RESUMO

A história familiar de cancro da mama reflete a partilha de factores ambientais, culturais e genéticos. Com o objectivo de conhecer a prevalência e características sociais e clínicas do cancro da mama familiar foi realizado um estudo descritivo, de base hospitalar, numa amostra de trezentas mulheres com cancro da mama, diagnosticado em 1992 e a frequentarem as consultas no Instituto Português de Oncologia do Porto. Foi encontrada uma prevalência de 17,4% casos com história de cancro da mama familiar. Ter um familiar em 1º ou 2º grau com cancro da mama associou-se significativamente com o nível educativo mais elevado nas mulheres na pós-menopausa. O diagnóstico de cancro da mama foi mais tardio nas mulheres que referiram ser a irmã o familiar com cancro da mama. Estudos nesta área deverão integrar equipas multidisciplinares como epidemiologistas, patologistas, geneticistas, entre outros, de modo a integrar as várias áreas de conhecimento e experiência na procura de um modelo explicativo satisfatório.

SUMMARY

Familial Breast Cancer

Genetic, cultural and environmental factors are influences shared in familial breast cancer. The objective of this study was to evaluate the prevalence of familial breast cancer and its association with social and clinical characteristics of women. A hospital-based descriptive study was made, and 300 patients with the diagnosis of breast cancer, made in 1992, were investigated. 17,4% of the women had a history of familial breast cancer. The presence of a positive history for familial breast cancer was associated with high social level for post-menopausal women. Age at diagnosis was older for women whose affected relative was their sister, not their mother. The need for the continuing efforts of epidemiologists, pathologists and geneticists to recognize the explanatory model of the disease is emphasized.

* Trabalho subsidiado pela Comissão de Fomento de Investigação em Cuidados de Saúde, do Ministério da Saúde pelo P.I. nº 42/92.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama é a principal causa de mortalidade e morbidade por neoplasia nas mulheres em Portugal, tendo-se registado na zona Norte, em 1990, cerca de 55 novos casos por 100.000 habitantes. Estimativas recentes na Europa e Estados Unidos indicam que aproximadamente uma em cada 10 mulheres será afectada por cancro da mama até aos 80 anos^{1,2}.

Vários tipos de estudo têm demonstrado a importância do risco familiar no cancro da mama. Assim, o risco de uma mulher desenvolver este tipo de cancro é cerca de 2-3 vezes maior se tiver um familiar em 1º grau afectado pela doença, e será nove vezes maior se simultaneamente o cancro for bilateral e tiver surgido na pré-menopausa³⁻⁷.

A história familiar pode envolver diferentes níveis de proximidade familiar e diferente número de indivíduos afectados^{8,9}. Os diversos padrões de história familiar

podem modular o risco e exibir múltiplos matizes, conforme afectam predominantemente a mulher na pré ou pós-menopausa, se a doença é unilateral ou bilateral ou se atinge sobretudo as mulheres mais jovens ou mais idosas^{3,5,8-10}.

Apesar de o padrão familiar ser conhecido de longa data, a sua caracterização e elucidação tem sido mascarada pelo facto do cancro da mama ser extremamente comum, principalmente no grupo sócio-económico mais elevado, manifestando-se o gradiente social sobretudo, na idade após a menopausa⁹. Este facto, por outro lado, influencia outros factores de risco como menarca precoce e o aumento de peso e altura. Todos estes factores são comuns a determinados padrões culturais, logo maior associação *familiar*, tornando assim difícil a distinção entre o cancro da mama esporádico e o familiar.

A grande probabilidade de surgimento de cancro da mama entre o segmento da população que partilha terre-

no hereditário comum, torna prioritária a identificação das mulheres com risco acrescido de desenvolverem cancro da mama com base na sua história familiar. Programas específicos de rastreio, diagnóstico e tratamento precoce deverão ser implementados abrangendo os indivíduos em risco, de famílias com maior incidência de cancro da mama⁵.

Em Portugal o cancro da mama para além de ser a neoplasia mais comum na mulher, tem registado significativo aumento nas taxas de incidência, o que justifica uma maior investigação nesta área. Em relação ao cancro da mama com incidência familiar, não tem havido até agora divulgação de dados que permitam documentar a situação, nomeadamente em relação à interacção da história familiar de cancro da mama com os outros factores de risco reconhecidos no desencadear da situação de neoplasia maligna e que possam influenciar a apresentação clínica e patológica do cancro da mama.

O objectivo do presente trabalho é a identificação do padrão familiar presente nos casos de cancro da mama diagnosticados em 1992 e a frequentar o Instituto Português de Oncologia - Centro do Porto, de modo a permitir uma melhor intervenção futura de prevenção junto das famílias e da comunidade.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, de base hospitalar, com aplicação de um inquérito por questionário.

População em estudo

A população compreendeu as mulheres com cancro da mama diagnosticado em 1992 (424 mulheres), a frequentar as consultas do Instituto Português de Oncologia do Porto.

Não foram entrevistadas 124 (29,2%) mulheres devido a: 27 mulheres faleceram, 36 não tinham qualquer marcação de consultas, 60 não foi possível contactar nas consultas durante o período deliberado para aplicação do inquérito (de 1 de Junho de 1993 a 31 de Março de 1994) e uma mulher recusou fazer o questionário. A amostra final compreendeu 300 mulheres.

Recolha de dados

Nas consultas os questionários foram aplicados por pessoal médico e de enfermagem após realização de um pré-teste para aferição e validação das perguntas do questionário.

O questionário a aplicar abrangeu a caracterização socio-demográfica da mulher, história ginecológica e obstétrica, patologia crónica e uso de medicação, constituição familiar, história familiar de cancro da mama e de outros cancros.

A definição de cancro da mama esporádico e familiar obedeceu aos seguintes critérios, tal como descrito por diversos autores^{2,8,9,11-14}:

- Cancro da mama esporádico: ausência de cancro da mama e ausência de síndromes hereditários nos antecedentes maternos ou paternos em três ou mais gerações

- Cancro da mama familiar: ocorrência de cancro da mama em dois ou mais familiares em 1º grau (mãe irmãs

filhas) ou 2º grau (avós e tias), incluindo o paciente diagnosticado.

Análise estatística

Na análise das variáveis foram calculados odds ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC - 95%). O teste t ou teste U de Mann-Whitney foram utilizados para a comparação de variáveis numéricas e categoriais sendo o nível de erro admitido $p < 0,05$

RESULTADOS

Das 300 doentes com cancro da mama questionadas, 52 (17,3%) tinham história positiva de cancro da mama familiar (CMF+) e 248 (82,7%) não tinham nenhum parente até ao 2º grau com cancro da mama (CMF-).

Analisando apenas as 52 mulheres com história positiva para o cancro da mama familiar, foi encontrada a seguinte distribuição de parentes até ao 2º grau com cancro da mama: mãe - 9 casos; irmã - 18 casos; filha - 1 caso; avó - 5 casos; tia - 22 casos. A idade média de diagnóstico do caso índice foi de 48 anos quando a mãe era o parente afectado e passou para 63 anos nos casos em que a irmã foi referida como parente afectada ($p = 0,021$). Quanto ao número de familiares com cancro da mama, 45 mulheres tinham uma familiar afectada e 7 mulheres tinham duas ou mais parentes afectadas.

A distribuição etária das mulheres à altura do diagnóstico era ligeiramente inferior nas que tinham uma história positiva de cancro da mama familiar: média de idade CMF+ = 56 anos ; CMF- = 57 anos; $p = 0,62$.

A maior parte das mulheres era doméstica, provinha de regiões fora do concelho do Porto e tinha nível educacional até ao ensino básico (*Quadro 1*). Ao fazermos a análise comparativa do nível educativo, verificou-se que o grupo CMF+ apresentava um nível educativo superior: 20 mulheres CMF+ (38,5%) tinham frequentado o ensino secundário ou superior enquanto no grupo CMF- apenas 48 (19,4%) mulheres o fizeram (OR = 2,6; IC: 1,3-5,2). Para as restantes variáveis não foi encontrada qualquer diferença estatisticamente significativa.

A presença de anomalias congénitas foi mais frequente no grupo que não tinha história de cancro da mama familiar (10,9%) do que no grupo com história positiva (5,8%), embora a diferença não seja estatisticamente significativa.

A referência a doenças crónicas como ansiedade e hipertensão, foi feita pela maior parte das mulheres, sem distinção significativa dos grupos, sendo ligeiramente mais frequente nas mulheres com história de cancro da mama familiar. O consumo de medicamentos, no entanto foi referido por 60,9% CMF- e por 59,6% CMF+.

A história ginecológica e obstétrica das mulheres com e sem história familiar de cancro da mama, foi também objecto de estudo e comparação (*Quadro 2*). A idade média de menarca foi idêntica nos dois grupos registando-se aos 13 anos. A idade de menopausa também não definiu diferenças, tendo-se verificado aos 47 anos. O nível educativo não surgiu como variável de confusão na análise estratificada realizada com as variáveis idade de

Quadro 1 – Características Demográficas e Patológicas das Mulheres e História Familiar de Carcinoma da Mama

Características	CMF +	CMF -	OR	IC - 95%
Residência				
Porto	9	40	1,0	0,5-2,6
Fora do Porto	43	208		
Educação				
Ens. Básico	32	200	2,6	1,3-5,2
> Ens Básico	20	48		
Profissão				
Doméstica	22	100	0,9	0,5-1,8
Outra Profiss.	30	148		
A. Congénita				
Presente	3	27	0,5	0,1-1,9
Ausente	49	221		
D. Crónica				
Sim	33	141	1,32	0,7-2,6
Não	19	107		
Medicação				
Sim	31	151	1,0	0,5-1,8
Não	21	97		

Quadro 2 – Características Ginecológicas e Obstétricas e História Familiar de Carcinoma da Mama

Características	CMF+	CMF-	p
Menarca (anos)	13,2	13,6	0,14
Menopausa (anos)	46,9	47,3	0,66
Nº Gestações	3,4	2,9	0,23
Idade 1º Gravidez (anos)	25,4	24,2	0,35
Nº Filhos	2,9	2,4	0,12
Idade Nasc. 1º Filho	26,1	24,6	0,25

menarca e menopausa e história de cancro da mama familiar.

A comparação do nº de gestações referidas pelas mulheres com e sem cancro da mama familiar demonstrou que em média, cada mulher teve 3 gestações (p=0,23). Quanto ao nº de filhos vivos correspondeu, em média, a 3 filhos nas mulheres com história familiar de cancro da mama e a 2 filhos nas mulheres sem história positiva (p=0,67). Pela análise estratificada verificou-se que também aqui o nível educativo não actuou como variável de confusão.

A comparação entre as mulheres nulíparas e as que tiveram pelo menos 1 gestação, não foi diferencial entre as mulheres com e sem história familiar (OR= 1,61; IC= 0,6-4,5). A mediana de idade à altura da 1ª gravidez surgiu aos 24 anos nas mulheres CMF- e aos 25 anos para o grupo CMF+ (p= 0,353). Ao estratificarmos para o nível de educação, as mulheres CMF+ que frequentaram o ensino secundário/superior tiveram a 1ª gravidez aos 26 anos sendo aos 24 anos para as mulheres CMF- (p= 0,236). Também não foi encontrada diferença

estatisticamente significativa entre os 2 grupos quanto à idade da 1ª gravidez.

A utilização de contraceptivos hormonais (quer orais quer injectáveis) foi confirmada por 22 (42,3%) mulheres CMF+ e por 88 (35,8%) mulheres CMF-. Quanto à duração, a mediana de anos de utilização foi de 10 anos para o 1º grupo e 7 para o 2º grupo (p= 0,139).

Foi realizada separadamente a análise das mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa em relação à história familiar de cancro da mama e a sua possível relação com o nível educativo e características ginecológicas e obstétricas (*Quadros 3 e 4*). Assim, a associação encontrada entre a história familiar de cancro da mama e o nível educacional mais elevado verificou-se apenas nas mulheres na pós-menopausa (OR= 2,6; IC: 1,2-5,8). Nas mulheres na pré-menopausa a única associação com significado estatístico foi a que surgiu entre a idade igual ou superior a 30 anos à altura do nascimento do 1º filho e a presença de história familiar de cancro da mama (OR= 1,0; IC= 1,3-107,4). Ao estratificarmos para o nível de educação, a associação entre estes dois factores não se alterou.

DISCUSSÃO

A prevalência de cancro da mama familiar entre as mulheres com cancro da mama registadas no IPO do Por-

Quadro 3 – Características das Mulheres na Pré-menopausa e História Familiar de Carcinoma da Mama

Características	CMF+	CMF-	OR	IC - 95%
Educação				
Ens. Básico	5	31	2,6	0,5-13,2
> Ens. Básico	5	12		
Nº Gestações				
0	2	5	1,9	0,2-14,8
≥1	8	38		
Nº Filhos				
0	2	7	1,3	0,2-6,1
≥1	8	36		
Idade Nasc. 1º Filho				
< 30	4	33	11,0	1,3-107,4
≥30	4	3		

Quadro 4 – Características das Mulheres na Pós-Menopausa e História Familiar de Carcinoma da Mama

Características	CMF+	CMF-	OR	IC - 95%
Educação				
Ens. Básico	27	169	2,6	1,2-5,8
> Ens. Básico	15	36		
Nº Gestações				
0	4	38	0,5	0,1-1,5
≥1	38	167		
Nº Filhos				
0	4	41	0,4	0,1-1,3
≥1	38	164		
Idade Nasc. 1º Filho				
< 30	30	132	1,1	0,4-2,8
30	8	32		

to em 1992 foi de 17,3 %, e 9,3% referiram um familiar em 1º grau com cancro da mama. Fizeram parte do estudo as mulheres com esta patologia que frequentavam as consultas, ficando eliminadas as mulheres entretanto falecidas. Esta poderá ser, eventualmente, uma fonte de erro e estar na base da prevalência de cancro da mama familiar inferior à encontrada em alguns estudos internacionais^{3,12}. É, no entanto, difícil de descrever qual a possível orientação do erro, já que os estudos apresentam informação por vezes contraditória, uns afirmando a diminuição, outros o aumento da sobrevida para as doentes com cancro da mama familiar^{15,16}.

Trabalhos que comparam doentes com cancro da mama familiar com a forma esporádica desta doença, indicam que as 1^{as} têm o diagnóstico em idades mais jovens e maior frequência de bilateralidade em relação às mulheres com cancro da mama esporádico^{8,16-18}. No estudo agora apresentado, não se verificou diferença quanto à idade de diagnóstico de cancro da mama e apenas para uma mulher sem história familiar de cancro da mama foi referida bilateralidade da doença, tornando difícil, por isso, a interpretação deste dado. A definição de cancro da mama familiar adoptada englobou familiares em 1º e/ou 2º grau, que comportarão diferentes riscos de cancro da mama⁹, devendo, por isso, realizar-se estudos que incluam um maior número de casos para verificação desta hipótese.

Nas mulheres com história familiar de cancro da mama, a diferença de idade no momento do diagnóstico de cancro da mama entre as mulheres cujo familiar afectado era a mãe ou a irmã, foi também verificada noutros estudos^{4,8}. No entanto, o facto de as mulheres com uma irmã com cancro da mama apresentarem uma média de idade de diagnóstico mais tardia que os casos esporádicos, é um resultado que deverá ser objecto de estudos posteriores.

O nível de educação mais elevado associou-se com a presença de história familiar de cancro da mama. A partilha de factores para além da afinidade genética poderá ser uma possível explicação – nos estudos analíticos sobre factores de risco de cancro da mama, o melhor nível socio-económico relacionou-se com maior incidência de cancro da mama. Por outro lado, num estudo caso-controlo que abordava o risco de cancro da mama em populações americanas de origem hispânica, a melhor acuidade de informação sobre cancro da mama em familiares registou-se em mulheres de nível educativo superior¹⁹.

A análise das interacções entre a história familiar de cancro da mama e outros factores de risco pode ser útil para a compreensão da carcinogénese da mama, e a idêntica expressão da história clínica pode indicar uma via patológica comum^{4,18}. A história familiar do cancro da mama é referida em vários estudos como combinando-se aditivamente com factores ligados à reprodução (como a nuliparidade e o nascimento do 1º filho após os 30 anos) aumentando o risco de desenvolvimento do cancro da mama^{4,20}. Neste estudo, as diferenças encontradas na história ginecológica e obstétrica dos dois grupos de mulheres, não foram estatisticamente significativas, não surgindo assim diferenças de expressão entre os dois grupos para estas variáveis.

Vários estudos têm referido a importância de estudar possíveis vias etiológicas individualmente, como mulheres na pré-menopausa vs mulheres na pós-menopausa, unilateralidade vs bilateralidade da doença, de modo a permitir análises mais homogêneas para melhor compreender as vias alternativas da doença^{2,8,21}. Foi assim realizada a análise em separado entre mulheres na pré e pós-menopausa, surgindo diferentes associações com a história de cancro da mama familiar: a associação entre o nível educativo mais elevado e uma história positiva de cancro da mama só se verificou no grupo de mulheres na pós-menopausa, o que contraria a hipótese de erro sistemático de memorização, a menos que se aceite que a referência à história familiar da doença seja diferencial com factores como a idade da mulher. Por outro lado, a associação com a idade mais tardia ao nascimento do 1º filho é constatada apenas nas mulheres na pré-menopausa. É de referir que o grupo de mulheres na pós-menopausa englobou mulheres com menopausa natural e cirúrgica, o que poderá condicionar diferenças de risco de cancro da mama e de expressão tumoral². Essas diferenças podem reflectir vias etiológicas separadas ou diferentes componentes de causa numa via comum de causalidade.

A modulação da diferente associação das variáveis sociais e ginecológicas e a história familiar de cancro da mama, consoante o estado hormonal da mulher, reforça o argumento a favor da heterogeneidade do carcinoma da mama nestes dois grupos, quer a nível dos factores etiológicos quer a nível da interferência com a expressão do carcinoma da mama familiar.

Os estudos futuros de carcinoma da mama deverão incorporar várias disciplinas para o estudo desta doença. Epidemiologistas, geneticistas, patologistas e clínicos deverão colaborar na investigação de modo a integrar os vários níveis de conhecimento e experiência e atingir um modelo explicativo satisfatório.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem toda a colaboração prestada pelo pessoal de enfermagem e em especial às Sras. Enfermeiras Ilda Galinha, Maria Celeste Martins e Maria de Fátima Oliveira.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Português de Oncologia do Porto. Registo Oncológico da Região Norte. 1990
2. GOLDSTEIN AM, AMOS CI: Segregation Analysis of Breast Cancer from the Cancer and Steroid Hormone Study: Histologic Subtypes. *JNCI* 1990; 82:1911-1917
3. SELLERS TA, KUSHI LH, POTTER JD et al: Effect of Family history, Body-Fat Distribution and Reproductive Factors on the Risk of Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 1323-1329
4. BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF: Interaction of Familial and Hormonal Risk Factors for Breast Cancer. *JNCI* 1982; 69: 817-822
5. LYNCH HT, CONWAY T, FITZGIBBONS R, et al: Age-of-onset Heterogeneity in Hereditary Breast Cancer: Minimal Clues for Diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 1988; 12: 275-285
6. BAND PR, COLDMAN AJ, DESCHAMPS M: Breast Cancer Risk and Chemoprevention. In *High-Risk Breast Cancer*: Ragaz J, Ariel IM; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1989: 27-41

7. KELSEY JL, BERKOWITZ GS: Breast Cancer Epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48: 5615-5623
8. ANDERSON DE: Breast Cancer in Families. *Cancer* 1977; 40: 1855-1860
9. LYNCH HT, LYNCH JF: Breast Cancer Genetics in an Oncology Clinic: 328 Consecutive Patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 22: 369-371
10. SCHWARTZ AG, KAUFMANN R, MOLL PP: Heterogeneity of Breast Cancer Risk in Families of Young Breast Cancer Patients and Controls. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1325-1334
11. LYNCH HT et al: *Genetic Predisposition to Breast Cancer*, *Cancer* 1985; 56: 383-387
12. SATTIN RW, RUBIN GL, WEBSTER LA, et al: Family History and the Risk of Breast Cancer. *JAMA* 1985; 253: 1908-1913
13. STEEL CM, COHEN BB, PORTER DE: Familial Breast Cancer. *Cancer Biology* 1992; 3: 141-166
14. LYNCH HT, FAIN PR, GOLGAR D, ALBANO WA, MAILLIARD JA, MCKENNA P: Familial Breast Cancer and its Recognition in an Oncology Clinic. *Cancer* 1981; 47:2730-2739
15. BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW, SCHAIRER C: Heterogeneity of the Effect of Family History on Breast Cancer Risk. *Epidemiology* 1991; 2:276-284
16. LYNCH HT, LYNCH JF: Familial Factors and Genetic Predisposition to Cancer: Population Studies. *Cancer Det Prev* 1991; 5: 49-57
17. LYNCH HT, WATSON P, CONWAY TA, LYNCH JF: Natural History and Age at Onset of Hereditary Breast Cancer. *Cancer* 1992; 69: 1404-1407
18. FUKUMOTOMI T, KOBAYASHI Y, NANASAWA T, YAMOTO H, TSUDA H: A Clinicopathological Analysis of Breast Cancer in Patients with Family History. *Surg Today* 1993; 23: 849-854
19. BONDY ML, SPITZ MR, HALABI S, FUEGER JJ, VOGEL VG: Low Incidence of Familial Breast Cancer Among Hispanic Women. *Cancer Causes Control* 1993; 3: 377-382
20. ANDERSON DE, BADZIOCH MD: Risk of Familial Breast Cancer. *Cancer* 1985; 56: 383-387
21. GOLDSTEIN AM, HAILE RWC, MARAZITA ML, PAGANINI-HILL A: A Genetic Epidemiologic Investigation of Breast Cancer in Families with Bilateral Cancer. I. Segregation Analysis. *JNCI* 1987; 78: 911-918