

FACTORES DE RISCO PARA O CANCRO DA MAMA: Um Estudo Caso – Controlo

LURDES GANDRA, HENRIQUE BARROS, AUGUSTO MOREIRA, FERNANDA CALHEIROS, NUNO MAGALHÃES

Departamento de Cirurgia do Centro Hospitalar de Gaia (Unidades B e C). Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto

RESUMO

Na mulher, o cancro da mama é uma causa importante de morbilidade e mortalidade. Os factores de risco com ele associados apresentam variações geográficas, e o conhecimento da sua expressão local é indispensável tanto para uma melhor compreensão das causas do tumor como para definir estratégias preventivas. Realizamos um estudo caso-controlo envolvendo 289 mulheres. Nos casos era significativamente inferior o número mediano de gestações e mais alta a idade à data do nascimento do primeiro filho. Após controlar para outras variáveis, a história de abortamentos e o uso de anovulatórios foram factores significativamente associados com menor risco de cancro. A avaliação em separado das mulheres pré e pós-menopáusicas revelou que a constelação de factores de risco era diferente. Nas primeiras, a história familiar de cancro da mama ou a nuliparidade eram factores significativos de risco, enquanto nas segundas apenas a frequência de abortamentos era significativamente diferente entre casos e controlos. Os factores de risco identificados apontam para que a população avaliada possa ser considerada como de risco intermédio.

SUMMARY

Risk Factors for Breast Cancer: A case-control study.

In western countries, female breast cancer is a major cause of death. Many risk factors for breast cancer have been identified, but the magnitude of the risks is clearly different between high and low risk areas. In this hospital-based case-control study we evaluated risk factors for female breast cancer in 158 women with breast cancer and 131 controls. Cases presented a later age at first birth and a lower median number of pregnancies. The risk of breast cancer increased with increasing age at first birth, particularly for women with lower parity. After controlling for other variables the risk significantly decreased with abortion history (OR=0,5, 95% CI: 0,3-0,7) and oral contraception (OR=0,5, 95% CI: 0,3-0,9). Premenopausal and postmenopausal women presented different risk factors. Among premenopausal cases the risk was lower for parous women (OR=0,1, 95% CI: 0,0-0,7) and higher for those with a positive family history (OR=4,5, 95% CI: 1,3-16). Compared to controls, postmenopausal cases only presented a significantly lower rate of abortions (OR=0,2, 95% CI: 0,1-0,4). The present study shows that these women can be regarded as belonging to an intermediate risk population.

INTRODUÇÃO

Nos países ocidentais, o cancro da mama ocupa um lugar de destaque como causa de morte por tumores malignos na mulher¹. Nos Estados Unidos da América, em 1985, o cancro da mama só foi suplantado como causa de morte por cancro, no sexo feminino, pela leucemia em idades inferiores a 15 anos, e pelo carcinoma colo-rectal em idades superiores a 74 anos². Em Portugal, o quantitativo das taxas de mortalidade por cancro da mama feminino tem vindo a aumentar, subindo de 13,3 por 100 000 em 1960 para 15,6 por 100 000 em 1981 (valores estandardizados para a composição etária)³. Embora não haja um conhecimento exacto da incidência do tumor, os dados dos registos oncológicos, que começam a ser conhecidos, mostram que o seu valor é elevado. No concelho de Gaia, o cancro da mama apresentou uma incidência de 40,4 por 100 000, em 1987, sendo, no conjunto dos sexos e numa classificação

por Aparelhos e Sistemas, a terceira neoplasia mais frequente⁴.

Diversos estudos têm avaliado as características demográficas e os factores de risco presente em mulheres com cancro da mama⁵⁻⁸. Ainda que associações com a idade, a classe social, a história familiar de cancro da mama, a paridade, a idade ao nascimento do primeiro filho, ou a ooforectomia⁹ sejam frequentemente observadas, verifica-se que a importância relativa desses factores é muito variável entre populações, e a disparidade dos riscos relativos detectados poderá depender sobretudo de diferenças geográficas e da particular agregação desses factores em cada região.

No presente estudo realizou-se uma avaliação inicial da importância relativa de alguns dos factores de risco já noutras populações reconhecidos em associações com o cancro da mama. Para isso, analisou-se um conjunto de casos hospitalares consecutivos, oriundos de uma popu-

lação relativamente homogénea, na qual a incidência real do tumor permanece ainda desconhecida. Pretendeu-se determinar qual a prevalência desses factores e qual o relevo que entre nós lhes é atribuível.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre 1980 e 1991 foram diagnosticados 158 casos de cancro da mama, em mulheres que recorreram à consulta de patologia do seio, do Serviço de Cirurgia 2 e Unidade C do Departamento de Cirurgia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Em relação a todas as doentes foram recolhidas informações de carácter demográfico e social, história ginecológica e obstétrica, história familiar de neoplasia da mama e utilização de programas de rastreio. A classe social foi definida de acordo com a profissão que cada doente exercia ou exerceu, adoptando a classificação usual em cinco grupos¹⁰ mas considerando-se, para efeitos de análise, como classe alta as correspondentes a I a III e baixa as IV e V. Os controlos foram seleccionados entre mulheres provenientes da mesma zona geográfica, que recorreram ao hospital durante o ano de 1991, sem doenças neoplásicas e sem queixas referentes a patologia mamária, sobretudo durante avaliação para intervenções de pequena cirurgia, tendo sido submetidas ao mesmo questionário.

Os dados foram processados utilizando o programa Epi Info¹¹. Na análise estatística dos resultados, as médias foram comparadas pelo *t* de Student, as medianas pela prova de Kruskal-Wallis e as proporções pelo χ^2 com correcção de Yates ou pela prova exacta de Fisher. A força das associações detectadas foi avaliada através de cálculos dos *odds ratios* e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. As características que em análise bivariada apresentaram diferenças estatisticamente significativas foram reavaliadas após estratificação, pela técnica de Mantel-Hanzsel. A análise das tendências, para as proporções, foi avaliada pela prova do χ^2 para tendências.

RESULTADOS

Numa análise bivariada, avaliando grandezas numéricas, contínuas ou discretas (Quadro 1), quando se compararam os 158 casos de cancro da mama com os 131 controlos verificou-se que não havia diferenças significativas nos valores médios da idade, idade na altura da

QUADRO 1 - Comparação de características das mulheres estudadas relativamente a variáveis numéricas#

| | Casos | Controlos | P |
|---------------------------------|-------------|--------------|-------|
| Idade | 57,1 ± 12,4 | 54,16 ± 12,6 | 0,086 |
| Idade menarca | 13,7 ± 2,0 | 13,6 ± 2,1 | 0,690 |
| Idade menopausa | 46,6 ± 5,8 | 46,6 ± 5,5 | 0,772 |
| Actividade ovárica | 32,9 ± 6,1 | 32,8 ± 6,0 | 0,891 |
| Gesta* | 2 (0-18) | 2 (0-17) | 0,035 |
| Para* | 2 (0-16) | 2 (0-15) | 0,651 |
| Idade ao nascimento do 1º filho | 25,1 ± 4,4 | 23,9 ± 4,4 | 0,030 |

Valores em anos, média ± desvio padrão

* Valor mediano

menarca ou da menopausa, tempo médio que decorreu entre elas, bem como nas paridades medianas. No entanto, o número mediano de gestações (2 vs 3, $p=0,035$) e a idade média à data do nascimento do primeiro filho ($25,1 \pm 4,4$ vs $23,9 \pm p=0,030$) eram significativamente diferentes nos casos e nos controlos.

Ainda numa análise bivariada, mas após dicotomização das variáveis numéricas ou avaliando características dicotómicas, detectam-se diferenças significativas na frequência de mulheres com e sem cancro da mama pertencentes às classes sociais mais baixas (94,9% vs 87,0%, $p=0,031$), que negavam actividade sexual (13,3% vs 7,7, $p=0,024$), tinham história de abortamentos (12,7% vs 36,6%, $p < 0,005$), usaram anovulatórios (20,9% vs 35,1%, $p=0,010$). Não se observaram diferenças significativas em relação com a amamentação, a presença de história familiar de cancro da mama, história pessoal de patologia mamária benigna ou o recurso ao rastreio do cancro da mama (Quadro 2).

QUADRO 2 - Frequência de factores de risco para o cancro da mama

| | Casos % | Controlos % | P | OR (IC 95%) |
|-------------------------------------|------------|----------------|--------|---------------|
| Classe social (Alta) | 5,1 | 12,9 | 0,031 | 0,4 (0,1-0,9) |
| História familiar de cancro da mama | 20,2 | 13,7 | 0,193 | 1,6 (0,8-3,6) |
| Patologia benigna | 21,5 | 14,6 | 0,119 | 1,7 (0,9-3,4) |
| Actividade Sexual | 86,7 | 92,3 | 0,024 | 0,3 (0,1-0,8) |
| Para • 1 | 78,4 | 89,3 | 0,021 | 0,4 (0,2-0,9) |
| Abortamentos | 12,7 | 36,3 | <0,005 | 0,2 (0,1-0,5) |
| Amamentação | 71,5 | 69,5 | 0,801 | 1,1 (0,6-1,9) |
| Anovulatórios | 20,9 | 35,1 | 0,010 | 0,5 (0,3-0,8) |
| Rastreio | 18,4 | 26,0 | 0,157 | 0,6 (0,4-1,2) |

Reavaliando as variáveis que inicialmente apresentavam frequências significativamente diferentes, após estratificação dos dados controlando para cada uma das variáveis em relação às outras, apenas os *odds ratios* ponderados relativos à história de abortamentos e ao uso de anovulatórios permaneciam significativos (Quadro 3). A relação entre a idade ao nascimento do primeiro filho e a paridade foi também reavaliada considerando as mulheres repartidas em dois grupos: com menos de três e com três ou mais filhos (Quadro 4). Em mulheres com baixa paridade, observou-se uma distribuição significativamente diferente da proporção de casos e controlos por grupos de idades, não encontrada quando se avaliaram as mulheres em que a paridade era maior.

QUADRO 3 - Factores de risco para o cancro da mama. Reavaliação após ajuste para as variáveis significativas (OR ponderados)

| | OR | (IC a 95%) | P |
|----------------------|-----|------------|--------|
| Actividade sexual | 1,2 | (0,2-6,0) | 0,862 |
| Abortamentos | 0,5 | (0,3-0,7) | <0,005 |
| Classe Social (Alta) | 0,4 | (0,1-1,0) | 0,072 |
| Anovulatórios | 0,5 | (0,3-0,9) | 0,022 |
| Para ≥ 1 | 0,8 | (0,4-1,8) | 0,764 |

QUADRO 4 - Relação entre a paridade e a idade à data do nascimento do primeiro filho no risco de cancro da mama

| <i>Para ≤2</i> | | | |
|----------------|----------------------|---------------|------|
| Idade | Casos (n) | Controlos (n) | OR |
| ≤19 | 1 | 10 | 10 |
| 20-29 | 38 | 40 | 95 |
| ≥30 | 11 | 7 | 15,7 |
| | $X^2 = 7,88$ | $p = 0,19$ | |
| | $X^2 (trend) = 6,31$ | $p = 0,012$ | |
| <i>Para ≥3</i> | | | |
| Idade | Casos (n) | Controlos (n) | OR |
| ≤19 | 17 | 19 | 1,0 |
| 20-29 | 56 | 40 | 1,6 |
| ≥30 | 1 | 1 | 1,1 |
| | $X^2 = 1,33$ | $p = 0,514$ | |
| | $X^2 (trend) = 1,05$ | $p = 0,304$ | |

Não havia diferenças significativas na proporção de mulheres pré (33,5% vs 35,1%) ou pós-menopáusicas (66,5% vs 65,9, $p=0,876$) entre casos e controlos. No entanto, dado que é reconhecido existirem factores de risco diversos para o cancro da mama quando ele ocorre numa ou noutra fase da vida, foi-se analisar nesses dois grupos o comportamento das variáveis em estudo.

Como se pode observar no Quadro 5, considerando apenas mulheres em idade reprodutiva, verifica-se que os casos apresentam médias de idade ($45,1 \pm 6,1$ vs $42,3 \pm 6,3$, $p=0,024$) e de anos de actividade menstrual ($31,9 \pm 6,2$ vs $29,3 \pm 6,1$, $p=0,038$) significativamente diferentes dos controlos. Nos dois grupos, estas variáveis encontram-se significativamente relacionadas ($r=0,95$ e $0,94$; $r^2=0,90$ e $0,89$). Nos casos, era significativamente menos frequente o uso de anovulatórios (39,6% vs 67,3%, $p=0,010$) e mais frequentes a nuliparidade (22,7% vs 2,2%, $p=0,007$) e a história familiar de cancro da mama (28,3% vs 8,7%, $p=0,027$). Após estratificação, ajustando cada uma das variáveis para as restantes, apenas o facto de não ter filhos e o de haver casos de cancro da mama na família apresentam *odds ratios* significativos (Quadro 6). Para as mulheres pós-menopáusicas (Quadro 7) apenas a história de abortamentos era significativamente menos frequente nos casos que nos controlos (11,4% vs 41,2%, $p<0,005$)

DISCUSSÃO

Estudos anteriores, realizados em populações quer com alta quer com baixa incidência de cancro da mama, permitiram identificar diversos factores de risco associados com esta patologia e mostraram que o tipo e a direcção das associações dependia da população considerada. Assim, nas regiões em que o risco de cancro da mama é elevado, observou-se que a idade avançada, um estatuto sócio-económico elevado, nunca ter casado, haver história familiar de cancro da mama, a obesidade ou o facto de o primeiro

QUADRO 5 - Características demográficas e obstétricas das mulheres pré-menopáusicas. (Casos, n=53, controlos, n=46)

| | Casos | Controlos | P | OR (IC 95%) |
|----------------------------------|----------------|----------------|-------|---------------|
| Idade# | $45,1 \pm 6,1$ | $42,3 \pm 6,3$ | 0,024 | |
| Idade da menarca# | $13,2 \pm 2,0$ | $12,9 \pm 2,0$ | 0,543 | |
| Actividade ovárica# | $31,9 \pm 6,2$ | $29,3 \pm 6,1$ | 0,038 | |
| Gesta* | 2 (0-18) | 3 (0-12) | 0,128 | |
| Para* | 2 (0-16) | 2 (0-12) | 0,522 | |
| Idade ao nascimento do 1º filho# | $24,9 \pm 4,2$ | $23,4 \pm 4,4$ | 0,117 | |
| História familiar | 28,3% | 8,6% | 0,027 | 4,1 (1,1-16) |
| Patologia benigna | 26,4% | 15,2% | 0,266 | 2,0 (0,6-6,2) |
| Classe social (Alta) | 7,6% | 21,7% | 0,090 | 0,3 (0,1-1,2) |
| Actividade sexual | 88,6% | 97,8% | 0,118 | 0,2 (0,0-1,6) |
| Para ≥ 1 | 77,3% | 97,8% | 0,007 | 0,1 (0,0-0,6) |
| Amamentação | 71,7% | 67,4% | 0,806 | 1,2 (0,4-3,2) |
| Abortamentos | 9,4% | 28,3% | 0,176 | 0,4 (0,2-1,4) |
| Anovulatórios | 39,6% | 67,4% | 0,010 | 0,3 (0,1-0,8) |
| Rastreio | 22,6% | 39,1% | 0,118 | 0,4 (0,2-1,2) |

Valores em anos, média ± desvio padrão

* Valor mediano

QUADRO 6 - Factores de risco para o cancro da mama em mulheres pré-menopáusicas. Análise após estratificação

| | OR | (IC a 95%) | P |
|-------------------|-----|-------------|-------|
| História familiar | 4,5 | (1,3 - 16) | 0,026 |
| Para ≥ 1 | 0,1 | (0,0 - 0,7) | 0,026 |
| Anovulatórios | 0,5 | (0,2 - 1,3) | 0,254 |

filho nascer depois dos 30 anos, eram factores significativamente associados com um risco elevado de cancro. Pelo contrário, em populações consideradas como de baixo risco para a doença, ela era mais frequente em mulheres jovens, com baixo estatuto sócio-económico, casadas, sem história familiar, magras e com menos de 20 anos à data do nascimento do primeiro filho¹.

Seria importante definir quais os factores de risco mais prevalentes na nossa população e através deles ter até uma ideia aproximada do tipo de risco médio, para o cancro da mama, a que ela está actualmente sujeita.

Apesar das limitações que decorrem do tamanho da amostra avaliada, também no presente trabalho se observou que nos casos de cancro da mama a idade média ao nascimento do primeiro filho era significativamente mais alta e o número mediano de gestações menor, sendo mais frequente um estatuto social baixo. Pelo contrário, a actividade sexual, o uso de anovulatórios ou a história de perdas fetais, foram observadas, nos casos, numa proporção significativamente inferior. Embora o cálculo de *odds ratios* após estratificação seja prejudicado pelo número reduzido de mulheres em alguns estratos, o uso de anovulatórios e a história de abortamentos surgem como os únicos factores significativamente associados com a diminuição do risco de cancro da mama.

Quando se analisaram separadamente as mulheres pré e pós-menopáusicas verificou-se que em relação às primeiras era significativamente mais frequente nos casos a

QUADRO 7 - Características demográficas e obstétricas das mulheres pós-menopáusicas. (Casos, n=105, controlos, n=85)

| | Casos | Controlos | P | OR (IC 95%) |
|---------------------------------|-------------|------------|--------|----------------|
| Idade# | 63,2 ± 10,2 | 61,3 ± 9,9 | 0,190 | |
| Idade da menarca | 14,0 ± 1,9 | 14,2 ± 2,1 | 0,789 | |
| Idade da menopausa# | 46,9 ± 5,8 | 46,6 ± 5,5 | 0,772 | |
| Actividade ovárica# | 32,9 ± 6,1 | 32,8 ± 6,0 | 0,891 | |
| Gesta* | 3 (0-14) | 3 (0-17) | 0,113 | |
| Para* | 2 (0-13) | 2 (0-15) | 0,869 | |
| Idade ao nascimento do 1º filho | 25,3 ± 4,5 | 24,4 ± 4,4 | 0,151 | |
| História familiar benigna | 16,1% | 16,4% | 0,884 | 1,0 (0,4-2,2) |
| Classe social (Alta) | 3,8% | 9,2% | 0,223 | 0,4 (0,1-1,8) |
| Actividade sexual | 85,7% | 93,8% | 0,125 | 0,4 (0,1-1,2) |
| Para ≥ 1 | 79,0% | 84,7% | 0,416 | 0,7 (0,3-1,5) |
| Amamentação | 71,4% | 70,5% | 0,973 | 1,0 (0,5-2,0) |
| Abortamentos | 11,4% | 41,2% | <0,005 | 0,2 (0,1-0,4) |
| Anovulatórios | 11,4% | 17,6% | 0,312 | 0,6 (0,2-1,4) |
| Rastreio | 16,1% | 18,8% | 0,776 | 0,8 (0,4-2,0) |

#Valores em anos, média ± desvio padrão

* Valor médio

nuliparidade e a história familiar de cancro da mama, não sendo significativa a associação com a existência de abortamentos. Por sua vez, nas mulheres pós-menopáusicas este era o único factor que permanecia significativamente diferente entre casos e controlos.

Os factores que nesta amostra foram detectados como significativamente associados com o risco de cancro da mama têm também sido descritos em outros estudos¹²⁻¹⁵, nem sempre se encontrando contudo concordância quanto ao seu eventual efeito. O significado diferente que apresentaram em mulheres pré e pós-menopáusicas permite supor que sejam apenas indicadores indirectos de características da história reprodutiva das mulheres, que se vem mesmo modificando nos últimos anos¹⁶, e confundam em relação com factores verdadeiramente relevantes não procurados neste trabalho. É no entanto provável que existam diferenças reais no tipo de riscos associados com o cancro da mama quando ele surge em idades mais ou menos avançadas e em períodos distintos da vida reprodutiva da mulher.

Em concordância com as análises das tendências da mortalidade por cancro da mama em Portugal³, parece estar-se perante uma população de mulheres que se encontrarão em geral numa situação de risco intermédio ou em que haverá um contributo equilibrado de sub-grupos de alto e baixo risco, uma vez que se detectaram associações características destes dois diferentes tipos de população.

Neste trabalho, baseado apenas em informações recolhidas por rotina durante as consultas, não foi possível avaliar nem

controlar para o papel desempenhado pela dieta, o consumo alcoólico, os hábitos tabágicos, o uso de estrogéneos após a menopausa ou a actividade física^{9,17}. Não se discriminou também quanto aos abortamentos serem induzidos ou espontâneos e à sua relação com posteriores gestações de termo. O conhecimento destes factos permitiria uma análise mais pormenorizada do significado das associações observadas. Adicionalmente, nestas mulheres, é de salientar o baixo recurso aos rastreios de cancro da mama tanto nos casos como nos controlos e o grande número nas quais, apesar de existir história de patologia benigna da mama, o cancro foi diagnosticado em fase clínica evidente.

Os resultados obtidos confirmam nesta população a importância de alguns dos factores de risco habitualmente referidos e justificam a necessidade de, em estudos ulteriores, determinar com maior segurança o significado das associações por nós detectadas.

BIBLIOGRAFIA

1. KELSEY J L.: A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epid Rev* 1979; 1: 74-109.
2. MORABIA A, WINDER EL.: Epidemiology and natural history of breast cancer. *Surgical Clinics of North America* 1990; 70: 739-752.
3. MONTEIRO L, BARROS H, ARRISCADO M J, COSTA N.: Mortalidade por cancro da mama em Portugal (1955-1984). *Jornal do Médico* 1987; CXXIII: 647-653.
4. GOMES J T, SANTOS A, RAMALHO A, *et al.*: Registo oncológico de Vila Nova de Gaia (1981-1985). *Jornal do Médico* 1987; CXXII: 384-404.
5. HELMERICH S P, SHAPIRO S, ROSENBERG L, *et al.*: Risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 33-45.
6. MILLER A B, BULLBROCK R D. UICC multidisciplinary project on breast cancer: epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. *Int J Cancer* 1986; 37: 137-7.
7. KELSEY J L, BERKOWITZ G S.: Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988; 48: 5615-5623.
8. WILLETT WC, STAMPFER M J, COLDITZ G A, *et al.*: Dietary fat and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 22-28.
9. KELSEY J L, GAMMON M D.: Epidemiology of breast cancer. *Epid Rev* 1990; 12: 228-240.
10. LAST J M.: A dictionary of epidemiology. Oxford University Press, 1983.
11. DEANA G, DEAN J A, BURTON AH, DICKER RC.: Epi Info, Version 5: a word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers, USD, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
12. MACMAHON B, COLE P, LIN T M, *et al.*: Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970; 43: 209-211.
13. TULINIUS H, DAY NE, JOHANNESSEN G, *et al.*: Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1978; 21: 724-730.
14. LIPNICK R J, BURING JE, HENNEKENS CH, *et al.*: Oral contraceptives and breast cancer: a prospective cohort study. *JAMA* 1986; 225: 58-61.
15. ROSENBERG L, PALMER J R, KAUFMAN D W, *et al.*: Breast cancer in relation to the occurrence and time of induced and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 981-989.

16. PAFFENBARGER R S, KAMPER B J, CHANG H-G.: Characteristics that predict risk of breast cancer before and after menopause. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 258-268.
17. ROSENBERG L, PALMER JR, MILLER DR, *et al.*: A case control study of alcoholic beverage consumption and breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 6-14.