

## Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do Sul do Brasil

### *Epidemiology of breast cancer in patients from South of Brazil*

Marcia Maria Costa de Oliveira<sup>1</sup>, Clarissa Torresan<sup>1</sup>, Sarah Franco Vieira de Oliveira<sup>1</sup>, Giovana Tardin Torrezan<sup>1</sup>, Carolina Sens Abuazar<sup>1</sup>, Rubens Silveira Lima<sup>2,3</sup>, Cicero de Andrade Urban<sup>3</sup>, Luciane Regina Cavalli<sup>4</sup>, Enilze Maria de Souza Fonseca Ribeiro<sup>1</sup>, Iglênir João Cavalli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

<sup>3</sup>Hospital Nossa Senhora das Graças. Curitiba, PR, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Oncologia. Georgetown University Medical Center. Washington, DC, Estados Unidos

---

Recebido 17/12/2008 – Aprovado em 27/2/2009

#### Resumo

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente em mulheres brasileiras. Dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca) estimaram a ocorrência de 49.400 novos casos para o ano de 2008, no Brasil, com taxa de incidência de 51 casos a cada 100.000 mulheres. O Sul do País apresenta uma das mais altas taxas de incidência, com uma estimativa de 56,16 novos casos a cada 100.000 mulheres. Neste estudo, avaliamos 142 pacientes portadoras de carcinoma mamário, provenientes dessa região, em relação às características epidemiológicas e a parâmetros clínicos e histopatológicos. A média de idade das pacientes com diagnóstico confirmado foi de  $57,7 \pm 13,7$  anos; 17,6% apresentaram menarca precoce (antes dos 12 anos de idade); 14,7% apresentaram menopausa tardia (após os 55 anos); 18,1% eram nulíparas e 13,9% tiveram a primeira gestação após os 30 anos. Aproximadamente 40% das pacientes declararam ter feito uso de contraceptivos orais durante mais de dez anos e 24% eram fumantes. Grau tumoral II ou III foi observado em 81,1% das pacientes, presença de metástase em linfonodos regionais em 48% e tumor maior que 2 cm em 86%, indicando que o diagnóstico foi realizado em um estágio já avançado da doença. Considerando-se que a detecção precoce do câncer de mama é fator decisivo na determinação do prognóstico, estudos epidemiológicos em diferentes regiões do Brasil são importantes para o desenvolvimento de melhores programas de prevenção e rastreamento.

**Palavras-chave:** epidemiologia; câncer de mama; fatores de risco; população brasileira.

### Abstract

Breast cancer is the second most common malignancy in Brazilian women. It is estimated by the INCA (The Brazilian National Institute of Cancer) that 49,400 new cases will occur this year, a standardized incidence rate of 51 per 100,000 women. In South of Brazil, there is one of the highest incidences of breast cancer in the country: an estimation rate of 56,16 per 100,000 women. In this study we report the clinical and histopathological data from 142 breast cancer patients from this region. The mean age of the patients at diagnosis was  $57.7 \pm 13.7$  years, 17.6% of patients presented early menarche (up to 12 years old), 14.7% presented late menopause (after 55 years), 18.1% were nulliparous and 13.9% reported first delivery after 30 years old. Almost 40% of patients declared the use of oral contraceptives for more than 10 years, and 24% were smokers. Tumors of histological grade II and III tumors were found in 81.1% of patients. Metastases in the lymph nodes were present in 48% of the cases and tumor size bigger than 2 cm in 86%. These histopathological characteristics are indicative of a diagnosis of advanced disease. Considering that early detection is a decisive factor to prognostic determination and highly affects survival rates, epidemiological studies characterizing breast cancer patients in the different geographic regions of the country are important to improve cancer controls methods, such as the development of prevention and screening programs to the Brazilian population.

**Key words:** epidemiology; breast cancer; risk factors; brazilian population.

### Introdução

O câncer de mama apresenta grande impacto na sociedade devido à sua elevada incidência: segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres<sup>1</sup>; apresenta altas taxas de mortalidade (548 mil óbitos no ano de 2007, Organização Mundial de Saúde – OMS<sup>2</sup>); elevados custos sociais e importantes consequências físicas e psíquicas nas mulheres acometidas.

No Brasil, a cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. De acordo com o Inca o número de casos esperados para 2008 era de 49.400, com um risco estimado de 51 casos para cada 100 mil mulheres. O Sul do Brasil exibe uma das mais altas taxas de incidência, com uma estimativa de 56,16 novos casos a cada 100.000 mulheres. Para o Estado do Paraná as estimativas para o ano de 2008 eram de 3.010 novos casos, sendo 700 apenas na cidade de Curitiba<sup>1</sup>.

O carcinoma mamário origina-se da alteração (genética e/ou epigenética) de uma única célula da estrutura glandular mamária. A subsequente progressão do tumor ocorre pelo acúmulo de alterações em genes reguladores do crescimento e diferenciação celular, que resulta na expansão clonal e seleção dessas células<sup>3</sup>. Evidências indicam que células-tronco localizadas predominantemente nos ductos mamários podem ser o sítio de origem da neoplasia<sup>4</sup>.

Os principais fatores de risco para o câncer de mama relacionam-se com o histórico hormonal e reprodutivo da mulher, como menarca precoce (antes dos 12 anos de idade), menopausa tardia (após os 55 anos de idade) e número de filhos<sup>5,6,7</sup>. Esse efeito é consequência do maior tempo de exposição ao estrogênio endógeno, um ativador da proliferação das células do tecido mamário, ao longo da vida dessas mulheres<sup>8</sup>. Também há indicações de que o uso de contraceptivos orais por longo período de tempo e/ou em dosagens elevadas

de estrogênio aumentam o risco de desenvolvimento do câncer de mama<sup>7</sup>.

A exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), presentes em grande quantidade na fumaça do cigarro, a ingestão de dieta gordurosa e o consumo elevado de álcool são considerados os principais fatores de risco ambientais<sup>7</sup>. A Tabela 1<sup>9</sup> apresenta os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama e o risco relativo para os grupos mais acometidos.

Os fatores prognósticos para o câncer de mama relacionam-se principalmente: aos fatores anatômicos (tamanho do tumor; comprometimento de linfonodos e subtipos histológicos); características patológicas quantitativas (grau histológico, necrose tumoral e índice mitótico); responsividade endócrina (receptores hormonais de estrogênio e progesterona); fatores moleculares específicos reguladores do crescimento tumoral (oncogenes e genes supressores tumorais); e os fatores preditivos de metástases específicos para os diferentes órgãos<sup>10</sup>.

De uma maneira geral o câncer de mama apresenta bom prognóstico, principalmente se

detectado precocemente. O tamanho e o estágio tumoral são os fatores que mais influenciam na sobrevida das pacientes<sup>11</sup>. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento<sup>1</sup>. No Brasil, as taxas de mortalidade são elevadas devido, principalmente, à detecção da doença em estágio avançado<sup>12</sup>, o que demonstra a falta de um programa de rastreamento que inclua a realização de exame clínico das mamas, mamografia anual e a identificação de grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento da doença<sup>13</sup>.

### Metodologia

Este estudo foi realizado com dados epidemiológicos obtidos de 142 pacientes com carcinoma mamário atendidas no Hospital Nossa Senhora das Graças e no Hospital de Clínicas de Curitiba, Paraná. Por meio de entrevista pessoal, foram apresentadas às pacientes as informações sobre os objetivos da pesquisa e o formulário para assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido. As mulheres

**Tabela 1.** Fatores de risco e risco relativo nos grupos mais acometidos por câncer de mama.

Fator	Risco relativo	Grupo de maior risco
Idade	>10	Quanto mais avançada
Idade da menarca	3	Antes dos 12 anos
Idade da menopausa	2	Depois dos 55 anos
Histórico familiar	≥2	Câncer de mama em parente de primeiro grau jovem
Idade da primeira gestação	3	Nulíparas ou idade da primeira gestação depois dos 40 anos
Doença benigna prévia	4-5	Hiperplasia atípica
Câncer na outra mama	>4	
Dieta	1.5	Alta ingestão de gordura saturada
Peso corporal		
Pós-menopausa	0,7	Índice de massa corpórea >35
Pré-menopausa	2	Índice de massa corpórea >35
Consumo de álcool	1.3	Consumo excessivo
Exposição a hormônios exógenos		
Contraceptivos orais	1.24	Uso corrente
Terapia de reposição hormonal	1.35	Uso ≥ 10 anos

Adaptado de McPherson K, Steel CM e Dixon JM<sup>9</sup>.

participantes responderam a um questionário pessoal que inclui idade e histórico hormonal e reprodutivo. As informações referentes aos parâmetros histopatológicos e clínicos foram obtidas dos laudos histopatológicos e prontuários de cada paciente. A ausência de algumas informações deve-se ao não registro das mesmas nos respectivos prontuários.

As informações obtidas a partir do questionário pessoal e dos laudos histopatológicos foram utilizadas para a análise dos parâmetros: idade, idade da menarca, idade da menopausa, uso de contraceptivos orais, histórico reprodutivo, idade da primeira gestação, tipo histológico do tumor, tamanho e grau de diferenciação tumoral, envolvimento de linfonodos regionais, resultados dos testes para receptor de estrogênio e

progesterona e amplificação do oncogene HER2(ERBB2). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora das Graças (Registro CONEP: 7220; Parecer nº 251/2003). O período de coleta dos dados foi de março de 2004 a fevereiro de 2008, na cidade de Curitiba (PR), Brasil.

## Resultados

### Caracterização da amostra

Foram analisados os dados de 142 pacientes com média de idade de  $57,7 \pm 13,7$  anos. As informações sobre histórico hormonal e reprodutivo, o uso de contraceptivos orais e hábito tabagista das pacientes encontram-se na Tabela 2.

**Tabela 2.** Informações pessoais, histórico reprodutivo e hormonal e hábito tabagista em 142 pacientes com câncer de mama.

	Média, $\pm$ desvio	Nº	%	Total de informações
<b>Idade</b>	$57,7 \pm 13,7$ anos			<b>142</b>
≥40 anos		133	93,7	
<40 anos		9	6,3	
<b>Idade da menarca</b>	$13,15 \pm 1,72$ anos			<b>142</b>
<12 anos		25	17,6	
≥12 anos		117	82,4	
<b>Idade da menopausa</b>	$49,1 \pm 4,6$ anos			<b>102</b>
≥55 anos		15*	14,7	
<55 anos		87	85,3	
<b>Histórico reprodutivo</b>				<b>105</b>
Nulíparas		19	18,1	
Possuem filhos		86	81,9	
Primeira gestação > 30 anos		12	13,9	
Primeira gestação ≤ 30 anos		74	86,1	
<b>Contraceptivos orais</b>				<b>60</b>
Usuárias		28	46,7	
>10 anos		11	39,3	
5-10 anos		7	25	
<5 anos		10	35,7	
Não-usuárias		32	53,3	
<b>Hábito tabagista</b>				<b>46</b>
Fumantes		11	0,24	
Não-fumantes		35	0,76	

\*Pacientes com idade superior a 55 anos que ainda não tiveram menopausa foram consideradas na contagem dos dados.

### Parâmetros clínicos e histopatológicos

Os resultados dos parâmetros histopatológicos analisados nas 142 pacientes são apresentados na Tabela 3. Na Tabela 4 encontra-se a relação entre o tamanho e grau histológico do tumor com a presença/ausência de metástase em linfonodos regionais. A Tabela 5 apresenta as características histopatológicas dos carcinomas ductais e lobulares.

### Discussão

O câncer de mama é uma doença heterogênea que apresenta variações histopatológicas e diferentes respostas clínicas, podendo ocorrer

na pré e pós-menopausa, com diferentes graus de agressividade tumoral e potencial metastático. Esta neoplasia atinge frequentemente mulheres com idade superior a 40 anos, embora tenha sido observado, em nível mundial, um aumento de sua incidência em faixas etárias menores<sup>14</sup>.

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer<sup>1</sup>, a maioria das pacientes afetadas por essa neoplasia encontra-se na faixa etária de 40 a 69 anos, com predominância do carcinoma esporádico, que representa cerca de 95% de todos os casos. Em torno de 5% dos tumores mamários são hereditários e ocorrem em mulheres mais jovens e com histórico familiar da

**Tabela 3.** Características histopatológicas dos tumores nas pacientes com câncer de mama.

	Nº	%	Total de informações
<b>Grau de diferenciação tumoral</b>			<b>132</b>
Grau I	26	19,7	
Grau II	67	50,8	
Grau III	39	29,5	
<b>Tamanho do tumor (média: 3,5 ± 1,7 cm)</b>			<b>114</b>
<2 cm	16	14	
2-5 cm	82	72	
>5 cm	16	14	
<b>Metástase em linfonodos</b>			<b>125</b>
Presença	60	48	
Ausência	65	52	
<b>Receptor de estrogênio (RE)</b>			<b>78</b>
Positivo	62	79,5	
Negativo	16	20,5	
<b>Receptor de progesterona (RP)</b>			<b>70</b>
Positivo	51	72,9	
Negativo	19	27,1	
<b>Amplificação do HER2</b>			<b>74</b>
Positivo	24	32,4	
Negativo	50	67,6	
<b>Tipo histológico</b>			<b>138</b>
Carcinoma ductal invasor	115	83,3	
Carcinoma lobular invasor	13	9,4	
Tipos histológicos raros	10	7,3	
Carcinoma ducto lobular infiltrante	1		
Carcinoma tubulo lobular infiltrante	2		
Carcinoma tubular invasor	2		
Carcinoma medular invasor	2		
Tumor filóide	1		
Carcinoma papilífero invasor	1		
Carcinoma apócrino	1		

**Tabela 4.** Relação entre o tamanho e o grau histológico do tumor com a presença/ausência de metástase em linfonodos regionais e valores do teste do qui-quadrado.

Características do tumor	Ausência de metástase		Presença de metástase		Total Nº	Qui-quadrado
	Nº	%	Nº	%		
<2 cm	13	100	0	0	13	$\chi^2_2 = 17,23$ P<0,001
2-5 cm	39	51,3	37	48,7	76	
>5 cm	3	21,4	11	78,6	14	
Grau I	20	76,9	6	23,1	26	$\chi^2_2 = 7,48$ P<0,05
Grau II	34	50,7	33	49,3	67	
Grau III	17	43,6	22	56,4	39	

**Tabela 5.** Comparação entre as características histopatológicas dos tumores ductais e lobulares e valores de qui-quadrado.

	Carcinoma ductal invasor			Carcinoma lobular invasor			Qui-quadrado
	%	Nº	Total	%	Nº	Total	
<b>Tamanho do tumor</b>			<b>108</b>			<b>6</b>	
<2 cm	13,9	15		16,7	1		$\chi^2_2 = 1,03$ P>0,5
2-5 cm	71,3	77		83,3	5		
>5 cm	14,8	16		0	0		
<b>Grau histológico</b>			<b>121</b>			<b>11</b>	
Grau I	19,8	24		18,2	2		$\chi^2_2 = 5,84$ 0,05<P<0,1
Grau II	47,9	58		81,8	9		
Grau III	32,2	39		0	0		
<b>Metástase em linfonodos</b>			<b>91</b>			<b>9</b>	
Ausência	51,6	47		55,6	5		$\chi^2_1 = 0,05$ P>0,8
Presença	48,4	44		44,4	4		
<b>Receptor estrogênio</b>			<b>67</b>			<b>10</b>	
Positivo	76,1	51		100	10		$\chi^2_1 = 3,01$ 0,05<P<0,1
Negativo	23,9	16		0	0		
<b>Receptor progesterona</b>			<b>61</b>			<b>10</b>	
Positivo	70,5	43		100	10		$\chi^2_1 = 3,95$ P<0,05
Negativo	29,5	18		0	0		
<b>Amplificação do HER2</b>			<b>61</b>			<b>10</b>	
Positivo	37,7	23		10	1		$\chi^2_1 = 2,95$ 0,05<P<0,1
Negativo	62,3	38		90	9		

doença, estando normalmente associado a mutações nos genes BRCA1/BRCA2<sup>15</sup>.

Na nossa amostra, das 142 pacientes, 133 (93,7%) tinham idade igual ou superior a 40 anos, e 9 (6,3%) tinham idade inferior a 40 anos por ocasião do diagnóstico, encontrando-se, portanto,

em média (57,7±13,7anos) dentro da idade esperada da confirmação do diagnóstico.

Neste estudo, a média de idade da menarca foi de 13,15 ± 1,72 anos. Das 142 pacientes analisadas, 25 (17,6%) apresentaram menarca precoce (antes dos 12 anos de idade). Essa frequência é inferior à encontrada por Pinho e

Coutinho<sup>16</sup> (23,4%) e Lamas e Pereira<sup>17</sup> (29,3%) em estudos com pacientes de Teresópolis (RJ) e Brasília (DF), respectivamente.

A média de idade da menopausa encontrada em nosso estudo foi  $49,1 \pm 4,6$  anos ( $n=98$ ). Das 102 pacientes analisadas, 15 (14,7%) com idade igual ou superior a 55 anos apresentaram (11) ou ainda não apresentaram (4) menopausa (menopausa tardia). Essa frequência é maior do que a encontrada no trabalho de Pinho e Coutinho (4,4%).

O maior tempo de exposição ao estrogênio endógeno é um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, não só por ser um ativador da proliferação das células do tecido mamário, mas também por admitir-se que possui um efeito antiapoptótico, impedindo a morte programada das células com danos no DNA e conseqüentemente com alterações em genes que controlam o ciclo celular<sup>18</sup>.

Das 105 pacientes das quais se obteve informação sobre o histórico reprodutivo, 19 (18,1%) eram nulíparas e 86 (81,9%) tiveram filhos. Dessas, 12 (13,9%) tiveram o primeiro filho após os 30 anos de idade. O aumento do risco de câncer de mama em nulíparas e com idade avançada está associado com a baixa diferenciação das estruturas na glândula mamária que retém uma grande quantidade de células epiteliais indiferenciadas, as células-tronco, susceptíveis à transformação neoplásica<sup>19</sup>.

Nas últimas décadas têm-se observado, no Brasil e no mundo, alterações nas taxas de mortalidade por câncer de mama em decorrência de mudanças sociodemográficas que alteraram a faixa etária e as taxas de fecundação da população. A região Sul do Brasil tem altos níveis de industrialização, e sua população apresenta os melhores indicadores de qualidade de vida do País. Um estudo sobre as taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres nos três Estados da região Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), entre os anos de 1980 e 2002, revelou um aumento anual de 0,47 de óbitos por câncer de mama<sup>13</sup>. Segundo Gonçalves *et al.*<sup>13</sup>, esses dados refletem a carência de um programa de rastreamento

numa população em que se observa maior longevidade e melhor qualidade de vida.

Neste estudo, 46,7% (28/60) das pacientes declararam ter feito uso de contraceptivos orais. Dessas, 39,3% (11/28) utilizaram pílula durante mais de dez anos. Ainda não há um consenso na literatura acerca do aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e o uso de contraceptivos orais. Alguns estudos demonstram que certos subgrupos de mulheres, particularmente as que usam pílulas com dosagens elevadas de estrogênios e/ou por longo período de tempo, têm maior risco<sup>7</sup>. Os resultados de uma meta-análise com 34 trabalhos de 17 países, entre eles o Brasil, sugerem que o uso dos contraceptivos orais está associado ao aumento do risco do câncer de mama em mulheres pré-menopausa ou com idade superior a 50 anos<sup>20</sup>. Dados indicam que o risco diminui logo após a interrupção, atingindo os parâmetros normais em dez anos<sup>7</sup>.

As informações sobre o hábito tabagista foram obtidas em 46 pacientes, das quais 11 (24%) eram fumantes. Dados da literatura indicam que a associação do tabagismo com o câncer de mama também é controversa. Alguns estudos epidemiológicos sugerem associações positivas em certos subgrupos de mulheres, por exemplo, as muito jovens que durante a gravidez eram tabagistas<sup>21</sup>. No entanto, uma análise colaborativa com 53 estudos epidemiológicos mostrou que o tabagismo possui pouco ou nenhum efeito no risco de desenvolvimento do carcinoma mamário<sup>22</sup>.

Dentre as características histopatológicas de importância para o prognóstico da paciente está a metástase em linfonodos regionais. Os linfonodos axilares são os primeiros sítios de metástases no carcinoma mamário e indicam uma probabilidade maior de desenvolvimento de metástases à distância, podendo atingir sítios como ossos, fígado, pulmão e cérebro<sup>23</sup>. Na nossa amostra, 48% (60/125) das pacientes apresentaram metástases em linfonodos, indicando um prognóstico desfavorável.

O tamanho do tumor é outro importante indicador prognóstico no carcinoma mamário. Chia e colaboradores<sup>24</sup> mostraram que pacientes com tumores de 2-5 cm apresentam taxa de

sobrevida menor (66%) do que pacientes com tumores menores que 1 cm (79%), e que tumores de maior tamanho estão, em geral, relacionados com a presença de metástases em linfonodos regionais.

Em nosso estudo, a média do tamanho do tumor obtida em 114 pacientes foi de  $3,5 \pm 1,7$  cm, e 14% das pacientes apresentaram tumores maiores que 5 cm. Também foi possível observar que 78,6% (11/14) das pacientes que possuíam tumores maiores que 5 cm apresentaram metástases em linfonodos regionais, enquanto que nenhuma paciente com tumor menor que 2 cm apresentou metástase ( $\chi^2_2=17,23$ ;  $P<0,001$ ) (Tabela 4).

O grau de diferenciação histológica também é uma medida de grande utilidade na clínica e reflete o potencial de malignidade do tumor, indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização. Segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>25</sup>, os tumores classificam-se em: grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado).

Na presente amostra, apenas 19,7% (26/132) das pacientes foram diagnosticadas com tumor de grau I, enquanto 80,3% (106/132) delas apresentavam graus mais avançados (II ou III) ao diagnóstico. Tumores com graus histológicos mais avançados também apresentaram-se relacionados com a presença de metástases em linfonodos regionais: 56,4% (22/39) das pacientes com tumor de grau III apresentaram metástase, enquanto apenas 23,1% (6/26) das pacientes com tumor de grau I apresentaram metástase em linfonodos ( $\chi^2_2=7,48$ ;  $P<0,05$ ) (Tabela 4).

Em relação aos fatores prognósticos de responsividade endócrina, a maioria das pacientes apresentou positividade na pesquisa de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), 79,5% (62/78) e 72,9% (51/70), respectivamente. A amplificação do HER2 foi observada em 32,4% (24/74) das pacientes e 67,6% (50/74) eram negativas.

A presença desses marcadores tem sido interpretada como fator prognóstico e preditivo de resposta terapêutica<sup>26</sup>. A maioria dos

autores demonstra que existe uma associação positiva entre a presença de um receptor hormonal (RH) e prognóstico mais favorável<sup>26</sup>. Carcinomas com receptores de estrógenos e/ou progesterona positivos apresentam melhor evolução clínica. Já a amplificação do oncogene HER2 está associada a um pior prognóstico, com aumento do risco para recidivas e metástases<sup>27</sup>.

Das pacientes analisadas, 83,3% (115/138) apresentaram carcinoma ductal invasor; 9,4% (13/138) carcinoma lobular; e em 7,3% (10/138) observou-se tipos histológicos raros. Esses resultados estão de acordo com as frequências descritas na literatura para os diferentes tipos histológicos de tumores mamários: cerca de 80% para os tumores do tipo ductal; 10% a 15% para os tumores lobulares; e menos de 10% para os subtipos raros<sup>4</sup>.

Os dados da literatura indicam, ainda, que os tumores lobulares invasivos (CLI) apresentam melhor prognóstico do que os carcinomas ductais invasivos (CDI). Um estudo realizado por Arpino *et al.*<sup>28</sup>, no Texas (EUA), com 4.140 pacientes com ILC e 45.169 com IDC encontrou frequências maiores de RE+, RP+ e HER2- nas pacientes com carcinoma lobular. Nos nossos dados foi observada uma maior frequência de RP+ nas pacientes com tumores lobulares, quando comparadas às frequências encontradas em pacientes com tumores ductais ( $\chi^2_1=3,95$ ;  $P<0,05$ ). Dados indicando um melhor prognóstico, como menor grau histológico, RE+ e HER2- apresentaram-se na mesma direção ( $0,05<P<0,10$ ) dos observados em pacientes com tumores lobulares de mama (Tabela 5).

O tamanho amostral de carcinomas lobulares (n=13) determina cautela na interpretação dos resultados observados, e devem ser investigados em amostras mais consistentes. Porém, devido à baixa frequência desses tumores na população, estudos epidemiológicos como o presente são importantes para a melhor caracterização e entendimento dos mecanismos envolvidos na etiologia e progressão desse tipo de tumor.

Nesta amostra, importantes fatores indicativos de maior agressividade tumoral foram



encontrados com alta frequência: grau tumoral de II ou III em 81,1% (107/132) das pacientes; presença de metástase em linfonodos regionais em 48% (60/125); e tamanho do tumor maior que 2 cm em 86% (98/114) das pacientes. Esses resultados provavelmente refletem a atual situação de países em desenvolvimento como o Brasil, em que a detecção da doença ocorre em estágio avançado, levando a taxas de mortalidade superior às encontradas em países desenvolvidos.

A detecção do câncer nos estádios iniciais possibilita um procedimento terapêutico menos agressivo e com maior possibilidade de cura da paciente. Os métodos disponíveis para detecção precoce incluem o autoexame mamário, exame clínico da mama, ultrassonografia, mamografia, ressonância magnética, punção aspirativa por agulha fina e *core biopsy*<sup>29,30</sup>. Um estudo realizado pela Universidade Federal de Pelotas<sup>31</sup> demonstrou que o exame clínico e a mamografia podem confirmar aproximadamente 70% e 83%, respectivamente dos casos de câncer.

No entanto, no Brasil o sistema preventivo é deficiente e mal distribuído, não disponibilizando uma estrutura que garanta a mamografia sistemática a todas as mulheres nas faixas etárias de maior risco<sup>32</sup>. Um estudo para avaliar a utilização da mamografia em serviços de saúde públicos e privados na cidade de Taubaté (SP) mostrou que quase a metade (45,8%) das 216 mulheres entrevistadas nos serviços públicos não tinha sido submetida à mamografia, enquanto que o rastreamento mamográfico prévio foi relatado pela grande maioria (79,5%) das 136 usuárias entrevistadas do sistema privado de saúde<sup>33</sup>.

Segundo Taplin *et al.*<sup>34</sup>, para a redução do número de casos com diagnóstico tardio é necessário um programa que priorize a parcela da população feminina ainda não rastreada, principalmente mulheres de baixa renda e menor nível educacional que são atendidas na rede pública de saúde.

Mesmo com todo investimento realizado pelos governos, sociedades e organizações não-governamentais, o câncer de mama constitui um grave problema de saúde pública no mundo, demonstrando a não efetividade das ações preventivas<sup>35</sup>. Ainda não existem medidas práticas específicas de prevenção primária aplicáveis à população. Estudos observacionais têm sugerido que a prevenção do tabagismo, do alcoolismo, da obesidade, do sedentarismo e o incentivo ao aleitamento materno reduzem o risco de desenvolvimento da doença<sup>36</sup>. No entanto, os avanços tecnológicos mais importantes têm sido direcionados para o diagnóstico precoce e para o tratamento<sup>37,38</sup>, e, assim, os estudos de caráter descritivo e epidemiológico, como o presente, são importantes para a caracterização das pacientes afetadas por câncer de mama nas diferentes regiões do País, auxiliando no desenvolvimento de melhores programas de rastreamento na população brasileira.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Fundação Araucária e à Universidade Federal do Paraná pelo apoio financeiro.

### Referências bibliográficas

1. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde - Inca/MS [boletim na internet]. Estimativas 2008, 2007 [acesso em 22 mar 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>.
2. World Health Organization – WHO [boletim na internet]. Mortality - Baseline Scenario 2008 [acesso em 22 mar 2009]. Disponível em: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/Dth7\\_2008.xls](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Dth7_2008.xls).
3. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117:3155-63.
4. Vargo-gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:659-72.

27. Boecker W, Buerger H. Evidence of progenitor cells of glandular and myoepithelial cell lineage in the human adult breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. *Cell Prolif.* 2003;36:73-84.
28. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:149-56.
29. Sorensen J, Hertz A. Cost-effectiveness of a systematic training programme in breast self-examination. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:289-94.
30. McEvoy SP, Ingram DM, Byrne MJ, Joseph DJ, Dewar J, Trotter J, et al. Breast cancer in Western Australia: clinical practice and clinical guidelines. *Med J.* 2004;181:305-9.
31. Olinto MTA, Gigante DP, Menezes AM, Macedo S, Fuchs SC. Cobertura do exame físico de mama: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2003;1:39-48.
32. Kligerman J. Fundamentos para uma política nacional de prevenção e controle do câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48:3-7.
33. Marchi AA, Maria MSC, Fonsechi-Carvasan GA. Rastreamento mamográfico do câncer de mama em serviços de saúde públicos e privados. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28:214-9.
34. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, et al. Reason for late-stage breast cancer: absence of screening or detection, or breakdown in follow up? *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1518-27.
35. Fogaça EIC, Garrote LF. Câncer de mama: atenção primária e detecção precoce. *Arq Ciênc Saúde.* 2004;11:179-81.
36. Curi Hallal AL, Gotlieb SLD, Latorre MRDO. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. *Rev Bras Epidemiol.* 2001;4:169-77.
37. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet.* 2001;358: 1340-2.
38. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118-24.

**Correspondência/Correspondence to:**

Iglenir João Cavalli  
Departamento de Genética  
Caixa postal: 19071, 81531-970  
Tel.: 55 41 3361-1556  
E-mail: cavalli@ufpr.br

5. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 38:305-11.
6. Greenlee RT, Murray T, Boldin S, Wingo P. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:7-33.
7. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37:4-66.
8. Key TJ. Serum oestradiol and breast cancer risk. *Endocr Relat Câncer.* 1999;6:175-80.
9. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ.* 2000;321:624-8.
10. Dhingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol.* 2006;23:436-45.
11. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivor of breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
12. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118-24.
13. Gonçalves ATC, Jobin PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1785-90.
14. Freitas F, Menke CH, Passos EP, Rivoire WA. Rotinas em ginecologia. 6 ed. São Paulo: Artmed; 2006.
15. Guimarães JRQ. Manual de Oncologia. São Paulo: BBS; 2004.
16. Pinho VFS, Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1061-9.
17. Lamas JM, Pereira MG. Fatores de risco para o câncer de mama e para lesões pré-malignas em mulheres assintomáticas no Distrito Federal. *Rev Bras Mastol.* 1999;9:108-14.
18. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2. *Nature Reviews.* 2004;4:665-76.
19. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect.* 1996;104:938-67.
20. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1290-302.
21. Innes KE, Byers TE. Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:179-85.
22. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87:1234-45.
23. Clarke MF, Fuller M. Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell.* 2006;124:1111-5.
24. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004;22:1630-7.
25. Scarff R, Torloni F. Histological typing of breast tumors. International histological classification of tumors. World Health Organization. 1968;2:20.
26. Einsenberg AJA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47:377-88.