

Epidemiologia e fatores de risco do câncer de mama masculino

Gabriela Arantes Araujo¹, Karoline Mariane Julião¹, Mariana Evaristo Leite¹, Rafael Jabbar¹, Rafaella Lorryne Aquino Neto¹, Aline de Araújo Freitas².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Em relação ao câncer de mama, observa-se a raridade do diagnóstico em homens – com menos de 6 casos por 100.000 pessoas por ano. Embora represente menos de 1% de todos os cânceres de mama no mundo, nota-se que nos últimos anos a incidência no sexo masculino está aumentando. O objetivo do estudo foi descrever a epidemiologia e os fatores de risco do câncer de mama masculino. O estudo consiste em uma revisão integrativa realizada a partir de 20 artigos, do período de 2015 a 2019, obtidos das bases de dados do PubMed, Scielo e Google Acadêmico utilizando como descritores “male breast”, “cancer”, “epidemiology”, “risk factors”. Em relação a epidemiologia os estudos mostraram que no período de 2009 a 2013 houve um total de 2639 internações por câncer de mama masculino, enquanto que o número de óbitos foi 749 de 2005 a 2015, sendo a região Sudeste a mais acometida. A faixa etária de maior incidência é de 60 anos ou mais. As pesquisas demonstraram que o avançar da idade, presença de genes específicos, obesidade e síndrome metabólica associada, alterações do cariótipo como a síndrome de Klinefelter, distúrbios hormonais, danos hepáticos e fatores ambientais tais como a radioterapia, uso de maconha, doenças da tireoide e medicamentos predisõem o desenvolvimento da neoplasia. Observaram que esses fatores de risco quando associados aumentam a probabilidade da ocorrência de câncer de mama masculino. Entretanto, esses dados são negligenciados pelo paciente e pelo sistema de saúde. Essa realidade ocorre por ser uma doença rara e pelos fatores socioculturais. Dessa maneira, os diagnósticos são tardios e a probabilidade de cura é diminuída. Portanto, é preciso romper com o pensamento de invulnerabilidade masculina, uma vez que são indivíduos passíveis de adoecimento e carecem de um atendimento integral.

Palavras-chave:
Câncer de mama.
Masculino.
Fisiopatologia.
Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia do câncer é caracterizada pela alteração dos mecanismos regulatórios de multiplicação e crescimento celular o que gera um desenvolvimento anormal das células independente de estímulos fisiológicos. Essa evolução leva a proliferação dessas células malignas a outras regiões do corpo, caracterizando a metástase (SOUZA et al., 2019).

O câncer está entre as principais causas de morte no mundo. Em países de baixa e média renda essa patologia representa cerca de 5 milhões de mortes anuais. O sexo do indivíduo resulta em diferenças nas taxas de incidência e mortalidade. Visto que a cada 150 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, há 1 caso de câncer de mama masculino (BONFIM et al., 2014). Em relação ao câncer de mama, observa-se a raridade do diagnóstico em homens – com menos de 6 casos por 100.000 pessoas por ano – o que torna a compreensão e o tratamento vinculados ao câncer de mama feminino. Embora represente menos de 1% de todos os cânceres de mama no mundo, nota-se que nos últimos anos a incidência no sexo masculino está aumentando (MASELLI-SCHOUERI et al., 2019).

Uma das características do câncer de mama masculino é o diagnóstico tardio, geralmente em estágios III e IV. Essa condição está relacionada a fatores socioeconômicos, culturais e do sistema de saúde (ANGEL et al., 2015). Todos esses fatores são explicados pela Política Nacional de Atenção Integral a Saúde do Homem, a qual evidencia os estereótipos de gênero que estão enraizados na cultura brasileira, de que o homem deve ser o provedor do lar e o adoecimento caracteriza um sinal de fragilidade. Além disso, o sistema de saúde não focaliza a integralidade do homem, visto que por muitos anos as políticas priorizaram a saúde da mulher e da criança.

A etiologia dessa comorbidade não está totalmente elucidada pela literatura, entretanto fatores genéticos, ambientais e hormonais têm sido associados à sua patogênese (CAMEJO et al., 2018). Como manifestações clínicas mais frequentes observa-se massa retroareolar palpável indolor, ulceração e retração da pele e alterações do mamilo como: descarga papilar e umbilicação (YALAZA; INAN; BOZER, 2016).

O tratamento do câncer de mama masculino (CMM) baseia-se em ressecção seguida de terapia endócrina adjuvante, quimioterapia ou radioterapia (KHATTAB; MONGA, 2019). O objetivo do presente estudo foi descrever a epidemiologia e os fatores de risco associados ao câncer de mama masculino.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura a partir de 20 artigos redigidos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, obtidos das bases de dados PubMed(Public Medline), Google Acadêmico, Scielo(Scientific Electronic Library Online), selecionados utilizando-se como descritores Ciências da Saúde (DeCS): “male breast câncer”; “epidemiology”; “risk factors”; “câncer de mama

masculino” e “fatores de risco”. Os artigos foram selecionados de acordo com critério de data de publicação, entre 2015 e 2019, e com temas relacionados ao objetivo do trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram categorizados os resultados de acordo com a epidemiologia (internação, faixa etária, óbitos) e fatores de risco (idade, etnia, histórico familiar, obesidade, síndrome de klinefelter, genética, distúrbios hormonais, danos hepáticos e fatores ambientais) que serão descritos a seguir.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos analisados apresentaram um total de 2639 internações por CMM, nos anos de 2009 a 2013, no Brasil. Sendo que na região Sudeste houve maior prevalência com 1087 registros, seguido pelo Nordeste com 631 e a região Sul com 608. Enquanto que as regiões com os menores índices foram no Centro-Oeste com 169 e no Norte com 134. Em relação à faixa etária a maior incidência ocorreu em homens com 60 anos ou mais, totalizando 1135 pessoas internadas nesse mesmo período. Em contrapartida, o menor acometimento ocorreu naqueles com menos de 40 anos. (DANTAS et al., 2015).

Entre 2005 e 2015, registrou-se 1521 óbitos masculinos por câncer de mama maligno no Brasil. Houve uma disparidade entre as regiões, tendo em vista que a região Sudeste apresentou 749 mortes e a região Norte 76. Aqueles com 80 anos ou mais corresponderam a uma proporção maior, resultando em 299 casos, em detrimento daqueles com 20 a 24 anos, que foi de 4 casos (MASELLI-SCHOUERI et al., 2019).

FATORES DE RISCO

IDADE

Os índices de câncer de mama masculino são diretamente proporcionais ao avanço da idade, apresentando maior incidência na sétima década de vida (FERZOCO; RUDDY, 2016). Em outro estudo, os dados já revelam maior incidência do diagnóstico em pacientes com 68 anos (CAMEJO et al., 2018). Nos Estados Unidos, a idade dos homens diagnosticados com câncer de mama tende a ser 5 a 10 anos maior em relação ao diagnóstico nas mulheres (FERZOCO; RUDDY, 2016). No entanto, essa diferença não é significativa no Oriente Médio e no sul da Ásia (YALASA; INAN; BOZER, 2016).

No Brasil, registrou-se uma maior incidência em faixa etária igual ou superior a 60 anos, totalizando 1135 internações entre os anos de 2009 e 2013. Dentre essas, houve 11 internações em indivíduos menores de 20 anos na região nordeste, 4 na região sudeste e 1 na região sul (DANTAS et al., 2015).

ETNIA

Foi constatado que a forma de apresentação dessa enfermidade varia de acordo com a etnia. Em um estudo de Sun et al. (2017) com uma população de 7.122 indivíduos brancos, 1.111 negros e 374 de outras etnias (índios americanos / AK nativos e asiáticos / ilhas do Pacífico), evidenciou essa afirmativa. Os indivíduos considerados negros são mais suscetíveis ao diagnóstico nos estágios II, III e IV, contrapondo com a prevalência dos brancos no estágio I (9,9%); uma menor sobrevida, média de 80 meses na população negra. Possuem maior taxa de metástase óssea (2,3%), cerebral (0,2%), hepática (0,5%) e pulmonar (1,5%), se comparados com os brancos, 1%, 0,1%, 0,2% e 0,6%, respectivamente. Além disso, apresentam tumores com mais de 2 centímetros (> 2 e < 5 23% e >5 11,2%), sendo que em indivíduos brancos a maior prevalência são tumores com menos de 2 centímetros (23,3%) (SUN H.F et al., 2017).

HISTÓRICO FAMILIAR

A ocorrência de câncer de mama na família, em ambos os sexos, aumenta o risco de desenvolvimento da neoplasia em 2 a 3 vezes quando comparado com indivíduos sem história familiar. Ademais, o aumento do risco é diretamente proporcional ao número de parentes afetados. Pesquisas demonstraram que cerca de 20% dos homens com câncer de mama tem ao menos um parente de primeiro grau acometido e esse risco aumenta proporcionalmente a quantidade desses indivíduos por essa neoplasia (FERZOZO; RUDDY, 2016).

Um estudo realizado no Uruguai por Natalia Camejo et.al (2018), no período de 2001 a 2016 feito com todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama masculino, um terço deles apresentavam histórico familiar significativo. Os autores definiram história familiar significativa como a ocorrência de 3 casos de câncer de mama/ câncer de ovário sendo que pelo menos um desses casos foram diagnosticados antes dos 50 anos de idade (CAMEJO et al., 2018).

OBESIDADE

A obesidade é um fator de risco para vários cânceres, inclusive o mamário. Essa comorbidade está se tornando a principal causa prevenível de câncer. Ela eleva o risco de câncer de mama masculino em cerca de 1 a 5 vezes em comparação a homens com peso adequado (FERZOZO; RUDDY, 2016). Perturbações metabólicas, desequilíbrios hormonais e do fator de crescimento além da inflamação crônica são as características patológicas mais significativas decorrentes da obesidade (O'FLANAGAN; BOWERS; HURSTING, 2015). Outro estudo também relaciona a obesidade com o câncer de mama, demonstrando que a elevação dos índices de IMC foi compatível com o aumento da incidência do

câncer no mundo. Entretanto, o autor declara que a obesidade é uma especulação, já que não há estudos epidemiológicos abrangentes (HUMPHRIES; JORDAN; SPEIRS, 2015).

A obesidade é intrinsecamente ligada à síndrome metabólica, caracterizada por hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia. Em ambos os casos há alterações nos níveis circulantes de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), adipocinas, fatores inflamatórios e vasculares, todos os quais têm papéis conhecidos no desenvolvimento do câncer. A reprogramação metabólica maciça das células cancerígenas para adequar-se às necessidades energéticas crescentes e promover a proliferação exige uma grande quantidade de ácidos graxos para a formação das membranas nas células em mitose. Sendo assim, a obesidade e o consequente excesso de tecido adiposo branco promovem a proliferação de células tumorais com o fornecimento de ácidos graxos circulantes (O'FLANAGAN; BOWERS; HURSTING, 2015).

O estado hiperglicêmico é característico da síndrome metabólica além de outras características como a resistência à insulina e a produção de outros hormônios como o IGF-1. Na síndrome metabólica a quantidade de IGF-1 aumenta, mas a hiperglicemia impede a síntese de proteínas transportadoras de IGF-1 (IGFBPs) ou ocorre uma elevada expressão de receptor de GH hepático a partir da hiperinsulinemia o que também colabora para a ascensão dos níveis de IGF-1. O IGF-1 circulante elevado é um fator de risco estabelecido para muitos tipos de câncer (O'FLANAGAN; BOWERS; HURSTING, 2015).

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Essa síndrome caracterizada pela alteração do cariótipo (47, XXY) fenotipicamente manifesta ginecomastia, devido ao alto teor de gonadotrofina e baixos níveis de testosterona, alta estatura, infertilidade e fenótipo masculino tem incidência de um a dois casos a cada 1000 homens (EL BARDISI et al., 2016). Ela relaciona-se com o aumento do risco de 20 a 50 vezes de desenvolver câncer de mama masculino em comparação com a população masculina geral. O diagnóstico ocorre mais precocemente que o usual, em uma faixa etária média de 58 anos (CAMEJO et al., 2016).

GENÉTICA

A predisposição genética para o câncer de mama masculino pode ser determinada por uma herança autossômica dominante, especificamente de mutações nos genes de alta penetrância BRCA1 e BRCA2. Enquanto o BRCA1 tem papel limitado no CMM, com uma prevalência de 0 a 4%, o BRCA2 tem maior fator de risco genético com 4 a 40%, (CAMEJO et al., 2018). Quando há mutação no gene ocorre a perda da integridade genômica e se inicia a tumorigênese (FERZOCO; RUDDY, 2016). De acordo com Silvestri et al. (2016), identificou-se que ao longo da vida o CMM em portadores de mutações do BRCA2 varia de 2,8% a 6,9%, entre 70 e 80 anos, respectivamente.

Além desses, há outros fatores genéticos, como as mutações no gene CHECK2, um checkpoint quinase do ciclo celular, contribuindo para o reparo do DNA. Os estudos mostram que homens sem mutação do BRCA, mas que possuem mutações CHECK2 tem um risco 10 vezes maior de câncer de mama. Somado a esse, o gene CYP17 quando mutado também tem relação com o CMM, uma vez que codifica a enzima P45pc17 α , envolvida na síntese de estrogênio a partir de andrógeno. (FERZOCO; RUDDY, 2016).

Por fim, estudos revelaram associação entre mutações heterozigotas em PALB2 e uma taxa aumentada em quatro vezes para predisposição ao CMM. No entanto, devido baixa incidência de portadores dessa condição, há contradições quanto ao risco de desenvolver essa patologia, o que torna a afirmativa inconclusiva (DEB et al., 2015).

DISTÚRBIOS HORMONAIS

As alterações hormonais representam papel significativo no câncer de mama masculino. Um dos estudos analisados relata que um importante fator para a etiologia do CMM que é a estimulação estrogênica para o desenvolvimento dos ductos mamários (KHATTAB; MONGA, 2019). A maioria das células neoplásicas do câncer de mama masculino expressam receptores de estrogênio. Segundo Cardoso et al. (2018), em relação a expressão dos receptores o CMM é quase sempre positivo para receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (RP) e receptor de andrógeno (AR), sendo que para Camejo et al. (2018) 90% dos tumores são positivos para ER e até 80% são positivos para RP.

O tecido adiposo contem aromatase, uma enzima responsável por converter testosterona em estrogênio. O excesso desse hormônio propicia um ambiente favorável ao crescimento de câncer de mama masculino. Associado a isso, homens obesos possuem uma baixa taxa de testosterona o que diminui a globulina ligadora de hormônios sexuais e aumenta o estrogênio (FERZOCO; RUDDY, 2016).

A obesidade e sua síndrome metabólica associada assim como a suplementação estrogênica geram um perfil hormonal propício para a proliferação celular em tecidos sensíveis ao estrogênio. Apesar de a aromatização periférica de andrógenos exógenos aumentar os níveis de estrogênio circulante em um paciente excesso de peso e com adiposidade significativa, não há estudos conclusivos que relacionem um risco aumentado de câncer de mama com a suplementação androgênica (AGBROKO et al., 2019).

DOENÇA HEPÁTICA

Estudo mostra uma correlação entre bilharziose endêmica e o CMM, sendo comprovado pela identificação em 7/8 dos casos de CMM testados. Mais conhecida como esquistossomose, o parasita atinge o fígado e inicia sua dieta de eritrócitos. Sua presença, promove uma resposta imune que resulta

em fibrose irreversível, ou seja, o hospedeiro desenvolve cirrose, mudando o metabolismo hepático, já que há o aumento da conversão de androstendiona em estrona, estradiol e testosterona. Posteriormente a testosterona é convertida em mais androstenediona e estradiol resultando na redução dos níveis de testosterona (FENTIMAN, 2018).

FATORES AMBIENTAIS

Por fim, fatores ambientais também foram implicados na possibilidade de aumentar o risco de câncer de mama masculino. A terapia de radiação tem sido apontada como um forte fator de risco. A radioterapia tem sido usada como tratamento para a ginecomastia, porém esses pacientes têm um aumento de 7 vezes no risco de CMM. Porém, o estudo de Sun et al. (2019) comprova que o uso de quimioterapia e radioterapia para o tratamento de pacientes em estágios avançados da doença apresentam benefícios que superam os riscos. Outros determinantes que contribuem para a gênese da doença são: uso de maconha, disfunção hepática, doenças da tireoide e medicamentos (KHATTAB; MONGA, 2019).

CONCLUSÃO

Destarte, tanto a epidemiologia quanto os fatores de risco devem ser levados em consideração quando se trata de câncer de mama masculino, pois, foram observados notáveis e significantes números de internações e óbitos devido ao CMM. Em virtude da análise dos artigos, os estudos mostraram que no período de 2009 a 2013 houve um total de 2639 internações por CMM, enquanto que o número de óbitos foi 749 de 2005 a 2015, sendo a região Sudeste a mais acometida. A faixa etária de maior incidência é de 60 anos ou mais.

As pesquisas demonstraram que o avançar da idade, presença de genes específicos, obesidade e síndrome metabólica associada, alterações do cariótipo como a síndrome de Klinefelter, distúrbios hormonais, danos hepáticos e fatores ambientais tais como a radioterapia, uso de maconha, doenças da tireoide e medicamentos predispoem o desenvolvimento da neoplasia. Entretanto, esses dados são negligenciados tanto pelo próprio paciente como pelo sistema de saúde. Essa realidade ocorre por ser uma doença rara e devido a fatores socioculturais. Dessa maneira, os diagnósticos são tardios e a probabilidade de cura é diminuída. Portanto, é preciso romper com o pensamento de invulnerabilidade masculina, uma vez que são indivíduos passíveis de adoecimento e carecem de um atendimento integral.

REFERÊNCIAS

ABREU M.H., et al. Patterns of recurrence and treatment in male breast cancer: A clue to prognosis? **International Journal of Cancer**, v. 139, p. 1715–1720, 2016.

AGBROKO, S.O. et al. Male DCIS diagnosed after use of over-the-counter hormonal supplement. **International Journal of Surgery Case Reports**, v.57, p.60-62,2019.

ANGEL J., et al. Comportamiento clínico de cáncer de mama en hombres en una población latinoamericana. **Revista Colombiana de Cancerología**, v. 19, n. 3, p. 150155, 2015.

BONFIM, R. J. A. et al. Câncer de mama no homem: análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos em serviço formal brasileiro. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 37, p. 90-96, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde: Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_saude_homem.pdf> Acesso em: 21/03/2019.

CAMEJO N., et al. Características del cáncer de mama masculino en una población uruguaya. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 5, n. 1, p. 26-37, 2018.

CARDOSO, F. et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 2, p: 405-417, 2018.

DANTAS, R. C. O. et al. Câncer de mama em homem: uma realidade brasileira. **REBES - Revista Brasileira de Educação e Saúde**, Pombal, v. 5, n. 3, p.29-34, jun. 2015.

DEB, S., et al. The cancer genetics and pathology of male breast câncer. **Histopathology**, v. 68, n. 1, p. 110–118, 2016.

EL BARDISI, H. et al. Sexual dysfunction in Klinefelter’s syndrome patients. **First International Journal of Andrology**, v. 49, p. 10111-12670, 2017.

FENTIMAN, I. S. The endocrinology of male breast cancer. **Society for Endocrinology**, v. 25, n. 6, p. 365-373, jun. 2018.

FERZOCO, Raina M.; RUDDY, Kathryn J. The Epidemiology of Male Breast Cancer. **Current Oncology Reports**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-6, 22 dez. 2015.

HUMPHRIES, M. P.; JORDAN, V. C.; SPEIRS V. Obesity and male breast cancer: provocative parallels? **BMC Medicine**, v. 13, p: 134-142, 2015.

KHATTAB, A; MONGA, D.K. Cancer, Male Breast Cancer. **StatPearls Publishing**, 2019.

MASELLI-SCHOUERI, Jean Henri et al. Time trend of breast cancer mortality in BRAZILIAN men: 10-year data analysis from 2005 to 2015. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.23-29, 7 jan. 2019. Springer Nature.

O’FLANAGAN, C.H; BOWERS, L.W; HURSTING, S.D. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. **Hormone molecular biology and clinical investigation**, v.23, n.2, p.47-57, 2015.

SILVESTRI, V. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 15, p: 1-13, 2016.

SOUZA, Itamara Barbosa et al. Sexualidade para o homem em tratamento oncológico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s.l.], v. 11, n. 4, p. e275-e275, 9 jan. 2019.

SUN, H.F., et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of male breast cancer according to race: A SEER population-based study. **Oncotarget**, v. 8, n. 41, p. 69680-69690, 2017.

SUN, W., et al. Nomogram predicting cause-specific mortality in nonmetastatic male breast cancer: a competing risk analysis. **Journal of cancer**, v. 10, n.3, p. 583–593, 2019.

YALASA, M; INAN, A; BOZER, M. Male Breast Cancer. **J Breast Health**, v. 12, n. 1, p: 1-8, 2016.