

Densidade Mamográfica em Mulheres Climatéricas em Uso de Terapia de Reposição Hormonal

Mammographic Parenchymal Pattern in Climacteric Women Receiving Hormone Replacement Therapy

Herberth Régis de Araújo, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, Norma Médicis Maranhão Miranda, Márcia Cristina Ramos Colares

RESUMO

Objetivos: avaliar a densidade mamográfica antes e após um ano de terapia de reposição hormonal.

Metodologia: participaram 70 mulheres climatéricas, admitidas em Ambulatório do Climatério. As pacientes usaram, regularmente, a TRH estrogênica ou estroprogestativa por um ano, possuíam uma mamografia basal e, outra após um ano de TRH. Os esquemas de TRH possuíam a mesma bioequivalência hormonal. Foram avaliados: a densidade mamográfica antes e após um ano de TRH, faixa etária, estado da função ovariana, índice de massa corporal, relação cintura/quadril, e o tabagismo. A densidade mamográfica foi avaliada segundo BI-RADS do Colégio Americano de Radiologia (1998), e classificada em: A) mamas inteiramente lipossustituídas, B) mamas lipossustituídas com parênquima glandular disperso, C) mamas heterogeneamente densas e D) mamas extremamente densas. Foi proposta subdivisão das categorias em A e A1, B e B1, C e C1, D e D1, às quais atribuíram-se escores iniciais (antes da TRH) e finais (após um ano de TRH), que variaram de 1 a 8, respectivamente. Foram computadas as proporções de mulheres que mostraram aumento, diminuição ou não modificaram a densidade mamográfica, após 1 ano de TRH. Além disso, calcularam-se variações nos escores iniciais e após um ano de TRH, utilizando-se o teste t pareado do SPSS.

Resultados: a densidade mamográfica aumentou em 22,9%, diminuiu em 7,1; e em 70% permaneceu inalterada. Constatamos diferença nas médias dos escores basal ($2,2 \pm 1,82$) e após um ano da TRH ($2,5 \pm 1,9$) ($p = 0,019$). A relação cintura/quadril foi significativamente maior (0,87) nas mulheres que mostraram aumento da densidade mamográfica, quando comparadas àquelas que mostraram diminuição ou não alteraram a densidade mamográfica (0,82), após um ano de TRH.

Conclusões: a TRH, após um ano de uso, pode aumentar a densidade mamográfica, principalmente em mulheres com distribuição da gordura corporal tipo androgênica.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia de reposição hormonal. Densidade mamográfica. Composição mamária.

Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas Universidade de Pernambuco

Correspondência:
Rua Bruno Maia 217, apto 1001 - Graças
52011-110 - Recife - PE
e-mail: lauraobfcosta@hotmail.com

Introdução

Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, tem-se percebido a necessidade de adotar medidas em favor de melhor quali-

dade de vida para a mulher climatérica. A terapêutica de reposição hormonal (TRH) tem sido prescrita, primariamente, para o alívio dos sintomas vasomotores, e considerada, também, como possível alternativa preventiva ou mesmo terapêutica para algumas doenças crônicas que incidem nessa faixa etária. Diante dos conhecimentos atuais, a TRH pode, comprovadamente, melhorar os sintomas vasomotores, a atrofia urogenital e prevenir e tratar a osteoporose da pós-menopausa^{1,2}. Recentemente, estudos randomizados e controlados não têm confirmado os efeitos benéficos da estrogênio-terapia na prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares, como haviam demonstrado os estudos observacionais^{2,3}. A associação entre TRH e o câncer de mama também tem sido discutida, considerando-se vários pontos de vista, dentre os quais a composição dos esquemas terapêuticos e o tempo de exposição hormonal^{4,5}. O estudo WHI² constatou aumento de 26% no risco de câncer invasivo de mama, após 5 anos de uso da TRH.

A mamografia representa importante papel no diagnóstico precoce do câncer de mama. Para mulheres entre 50 e 69 anos, submetidas ao rastreamento mamográfico, metanálises mostraram redução de 20 a 35% na mortalidade por câncer de mama⁶. A sensibilidade mamográfica no diagnóstico de câncer invasivo é de 73% para mamas lipossustituídas; no entanto, para mamas consideradas mais densas, característica mais comum a pacientes mais jovens, a sensibilidade cai para 44%⁷⁻⁹.

A densidade mamográfica como parâmetro de risco para o câncer de mama pode refletir, em nível epitelial, o número de células que estão sujeitas à ação hormonal e que podem sofrer mutação¹⁰. Este gradiente de densidade epitelial mamário, como fator de risco para o câncer de mama, tem sido considerado de grande importância¹¹. A associação de padrão mamográfico denso com o risco de desenvolver câncer de mama foi postulada inicialmente por Wolfe¹², em 1976. Posteriormente, surgiram alguns estudos epidemiológicos que, utilizando métodos quantitativos para avaliar o aumento da densidade mamográfica, correlacionaram-na ao risco do câncer mamário. Observaram que mulheres com densidade mamária maior que 60 a 75% na mamografia apresentavam acréscimo de 4 a 6 vezes no risco de desenvolver câncer de mama¹³⁻¹⁶.

Vários estudos têm demonstrado, por meio dos exames mamográficos, associação entre o uso da TRH e o aumento da densidade mamária^{17,18}. Este aumento parece não acontecer em todas as

mulheres, sendo maior naquelas que iniciaram a TRH antes da menopausa^{19,20}. Contrariamente, outros importantes estudos não conseguiram demonstrar nenhuma associação entre o uso da TRH e o padrão glandular mamário^{21,22}.

Desta forma, tendo em vista a importância da TRH no alívio dos sintomas do hipostrogenismo, na prevenção da perda óssea e na redução das fraturas na pós-menopausa, ao lado do aumento do risco de câncer de mama com o uso prolongado da TRH, torna-se necessário definir os fatores que podem interferir na acurácia da mamografia, como método de rastreamento do câncer de mama. Se a TRH pode influenciar a densidade do parênquima glandular e em que extensão isso pode ocorrer, ainda não está totalmente claro. Portanto, por ser tema ainda controverso, os efeitos da TRH no parênquima glandular mamário são uma questão que necessita de mais estudos para sua completa compreensão.

Pacientes e Métodos

Seleção das pacientes

Participaram deste estudo prospectivo setenta mulheres climatéricas, com mais de 45 anos de idade, admitidas e acompanhadas no Ambulatório do Climatério do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, no período de outubro de 2001 a abril de 2002. Todas as pacientes usaram regularmente a TRH por um ano. Foi feita uma mamografia basal, antes de iniciar a TRH, e outra após um ano de uso da TRH. As pacientes não usaram, nesse período, outro tipo de tratamento hormonal concomitante à TRH. Foram avaliados: a densidade mamográfica antes e após um ano de TRH, a faixa etária, o estado da função ovariana, o tempo de menopausa, o índice de massa corporal (IMC), a relação cintura/quadril (C/Q), a idade da menarca, a idade da primeira gestação e o hábito de fumar.

A TRH consistia de estrógeno natural associado ou não aos progestágenos, cíclicos ou contínuos. Nas pacientes hysterectomizadas foi utilizado estrógeno isolado contínuo e nas não hysterectomizadas, estrógenos combinados aos progestágenos, cíclicos ou contínuos. Os esquemas de TRH podiam ser diferentes quanto ao tipo, dose ou via de administração, porém todos os esquemas empregados possuíam a mesma bioequivalência hormonal. Desta forma, foram utilizados estrógenos conjugados 0,625 mg ou valerato de estradiol 2 mg, via oral, diariamente, ou estradiol 50 µg, via transdérmica, duas vezes por semana.

Quanto aos progestágenos, foram utilizados o acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5 mg ou acetato de noretisterona 1 mg, via oral, diariamente, nos esquemas contínuos, e o AMP 5 mg ou acetato de ciproterona 1 mg via oral/dia, por 14 dias, nos esquemas cíclicos.

Avaliação da densidade mamográfica

Os exames mamográficos, basal e após um ano de uso da TRH, foram avaliados por um único radiologista com reconhecida experiência em exames mamográficos, que não tinha conhecimento dos dados clínicos da paciente, do esquema de reposição hormonal utilizado, nem da ordem em que os exames foram realizados. Foram analisados, tanto na mama direita, como na mama esquerda, as incidências médio-lateral e crânio-caudal, e escolhidas para comparação, pré e pós-tratamento, as incidências de melhor qualidade técnica. As compressões seletivas não foram utilizadas na análise da densidade mamográfica.

A densidade mamográfica foi avaliada segundo os critérios do sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), do Colégio Americano de Radiologia (1998)⁷, e classificada em 4 categorias, de acordo com as proporções de tecido gorduroso e glandular observadas na composição mamária: A) mamas inteiramente lipossustituídas; B) mamas lipossustituídas com parênquima glandular disperso; C) mamas heterogeneamente densas e D) mamas extremamente densas. Como algumas mamografias, após um ano de TRH, mostraram aumento ou diminuição da densidade, embora se mantivessem dentro da mesma categoria do BI-RADS, foi proposta subdivisão de cada categoria em A e A1, B e B1, C e C1, D e D1, para que pequenas modificações na densidade mamográfica, identificadas subjetivamente pelo examinador, pudessem ser registradas. Assim, uma segunda análise foi feita em todas as mamografias, pelo mesmo examinador, com o objetivo de confirmar a classificação inicial e final pelos critérios do BI-RADS, e também atribuir escores iniciais (antes da TRH) e finais (após um ano de TRH), que variaram de 1 a 8, a todos os exames mamográficos, para as subcategorias de A a D1, respectivamente.

Para a análise das modificações da densidade do parênquima mamário, após o uso da TRH, foram utilizados dois critérios: 1) análise qualitativa da densidade mamográfica: foram computadas as proporções de mulheres que mostraram aumento, diminuição ou não modificaram a densidade mamográfica, após 1 ano de uso da TRH. Foi considerado aumento, diminuição ou ausên-

cia de modificação da densidade quando a avaliação radiológica revelava pelo menos uma categoria acima, abaixo ou igual, respectivamente, à observada na avaliação basal, segundo os critérios de classificação do sistema BI-RADS descritos acima. 2) Análise quantitativa: foi feita tendo como base os escores dados ao percentual de parênquima glandular mamário, calculando-se as variações nos escores após um ano da TRH.

Análise Estatística

Para a análise estatística, no programa Epi-Info 6.04, foi utilizado o teste do χ^2 com correção de Yates, ou teste de Fisher, para o estudo da associação entre as variáveis e para a análise qualitativa das modificações das densidades mamográficas. Para a análise quantitativa das modificações mamográficas, utilizou-se o teste *t* pareado do programa estatístico SPSS. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

O presente trabalho foi submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, antes do início da coleta de dados.

Resultados

Setenta e oito pacientes foram selecionadas para o estudo. Destas, apenas 70 concluíram o estudo. As restantes foram excluídas por terem interrompido o uso da TRH antes de completar um ano de tratamento.

A Tabela 1 mostra a análise dos fatores indicadores do padrão da densidade do parênquima glandular antes da TRH. Comparando as pacientes com mamas de maior densidade (C e D) com as de menor densidade (A e B), não observamos diferenças estatisticamente significantes nas médias da idade ($51,9 \pm 6,1$ e $50,1 \pm 4,5$, respectivamente), do tempo de menopausa ($5,3 \pm 4,7$ e $4,67 \pm 4,2$ anos, respectivamente), do IMC ($26,4 \pm 3,9$ e $26,2 \pm 4,2$, respectivamente) e da relação C/Q ($0,86$ e $0,84$, respectivamente).

Foi observado que 29,2% das mulheres que tiveram a menarca entre 11 e 13 anos, e 16,7% das que tiveram menarca após os 14 anos, mostram maior densidade mamária (C e D), porém sem diferença estatisticamente significativa ($RR=1,75$; $IC\ 95\%=0,67-4,57$). Cinquenta e quatro por cento das nuligestas e 27,5% das mulheres com idade da 1ª gestação menor que 20 anos mostram maior densidade mamária (C e D), dife-

rença estatisticamente significativa (RR=0,12 ; IC=0,02-0,91). A maior densidade do parênquima glandular mamário (C e D) esteve presente em 29,7% das mulheres pré-menopausadas e em 15,4% das pós-menopausadas, em 42,9% das fu-

mantas e em 19,1% das não fumantes, o que não foram diferenças estatisticamente significantes (RR=1,93; IC 95%=0,75-4,92; RR=2,25; IC 95%=0,83-6,09; respectivamente).

Tabela 1 - Distribuição das pacientes de acordo com o padrão de densidade mamográfica, segundo os critérios do BI-RADS (1998)⁷ e os fatores indicadores para o aumento da densidade do parênquima glandular antes da TRH.

Características	Categorias (BI-RADS)		RR	IC	p
	A + B (n = 55)	C + D (n = 15)			
Idade (anos) (x)	50,1	51,9	-	-	0,20
Tempo de menopausa (anos) (x)	4,67	5,3	-	-	0,61
IMC*(x)	26,2	26,4	-	-	0,87
C/Q**	0,84	0,86	-	-	0,30
Menarca*** (n/ %)					
≤11	3 / 100,0	0 / 0	0,00	0-15,34	0,94
11-13	17 / 70,8	7 / 29,2	1,75	0,67-4,57	0,40
>14	30 / 83,3	6 / 16,7	1	-	-
Idade 1ª gestação (anos)					
≤20	21 / 72,5	8 / 27,5	1		
>20	29 / 96,1	1 / 3,3	0,12	0,02-0,91	0,01
Nuligesta	5 / 45,5	6 / 54,6	1,62	0,15-16,7	0,63
Função ovariana**** (n/ %)					
Pré-menopausa	19 / 70,3	8 / 29,7	1,93	0,75-4,92	0,27
Pós-menopausa	33 / 84,6	6 / 15,4	1	-	-
Tabagismo (n/ %)					
Sim	4 / 57,1	3 / 42,9	2,25	0,83-6,09	0,33
Não	51 / 80,9	12 / 19,1	1	-	-

*IMC: índice de massa corporal.

RR = risco relativo.

**C/Q: relação cintura/quadril.

IC = intervalo de confiança.

***Informação ausente em 7 pacientes.

x = média.

****Informação ausente em 4 pacientes.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das 70 pacientes de acordo com as modificações da densidade mamográfica após um ano da TRH. Houve aumento da densidade mamográfica em 22,9% e diminuição em 7,1%. Na grande maioria, a densidade do parênquima glandular mostrou-se inalterada (70%).

Tabela 2 - Distribuição das pacientes de acordo com as modificações da densidade mamográfica após um ano da TRH.

Densidade mamográfica	n	%
Aumento	16	22,9
Diminuição	5	7,1
Inalterada	49	70,0
Total	70	100,0

As Tabelas 3 e 4 comparam a densidade mamográfica em mulheres antes e após um ano de uso da TRH. Observa-se que 21,4% e 22,9% das pacientes apresentavam padrão de densidade mamográfica C antes e um ano após a TRH, respectivamente, o que não foi uma diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=0,61$; $p=0,73$).

Tabela 3 - Distribuição das pacientes de acordo com a classificação mamográfica qualitativa, segundo os critérios do BI-RADS (1998)⁷, da densidade do parênquima glandular basal e após um ano da TRH.

Categorias (BI-RADS)	Classificação				χ^2	p
	Basal		Após TRH			
	n	%	n	%		
A	45	64,3	41	58,6	0,61	0,73
B	10	14,3	13	18,5		
C	15	21,4	16	22,9		
D	0	0	0	0		
Total	70	100,0	70	100,0		

Tabela 4 - Distribuição das pacientes de acordo com as modificações da densidade mamográfica após um ano de TRH e os fatores indicadores de aumento da densidade mamária

Características	Modificações mamográficas		RR	IC	p
	Aumento (n = 16)	Diminuição/ inalterado (n = 54)			
Idade (anos) (\bar{x})	51,2	51,1	-	-	0,94
Tempo menopausa (anos) (\bar{x})	4,5	4,8	-	-	0,81
IMC* (\bar{x})	24,8	26,7	-	-	0,10
C/Q** (\bar{x})	0,87	0,82	-	-	0,04
Menarca (anos)*** (n/%)					
≤ 11	0 / 0	3 / 100,0	0,00	0,00-10,0	0,86
11-13	7 / 29,1	17 / 70,9	1,44	0,38-5,47	0,76
> 14	8 / 22,2	28 / 77,8	1	-	-
Idade 1ª gestação (anos)					
≤ 20	9 / 31	20 / 69	1		
> 20	4 / 13,3	26 / 86,7	1,26	0,95-1,67	0,18
Nuligesta	3 / 27,3	8 / 72,7	1,62	0,15-16,7	0,63
Esquema de TRH (n/%)					
Estrógeno isolado	2 / 13,3	13 / 86,7	1		
Estro-progestativa	14 / 25,4	41 / 4,5	2,22	0,39-16,2	0,51
Mastalgia (n/%)					
Sim	4 / 23,5	13 / 76,5	1,05	0,21-4,32	0,79
Não	12 / 22,6	41 / 7,4	1	-	-
Tabagismo (n/%)					
Sim	3 / 42,8	4 / 57,2	2,08	0,78-5,51	0,39
Não	13 / 20,6	50 / 79,4	1		
Padrão mamográfico (n/%)					
A + B	10 / 18,1	45 / 81,9	0,45	0,20-1,05	0,15
C + D	6 / 40,0	9 / 60,0	1		

*IMC: índice de massa corporal.

RR = risco relativo.

**C/Q: relação cintura/quadril.

IC = intervalo de confiança.

 \bar{x} = média.

*** informação ausente em 7 pacientes.

Nas 70 pacientes analisadas não houve pacientes com mamas extremamente densas, categoria BI-RADS D. No entanto, na análise quantitativa dos escores, de acordo com as proporções de parênquima glandular observado na mamografia, constatamos uma diferença estatisticamente significativa nas médias dos escores da densidade mamográfica basal ($2,24 \pm 1,82$) e após um ano da TRH ($2,50 \pm 1,9$), (t pareado = -2,4; $p=0,019$).

Quando analisamos as modificações na densidade mamográfica após um ano de TRH e os fatores indicadores do aumento da densidade mamária, conforme demonstrado na Tabela 4, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa nas médias dos grupos que aumentaram ou diminuíram e permaneceram inalterados, em função da idade e do IMC. Foi observado, porém, que as mulheres que aumenta-

ram a densidade mamográfica um ano após a TRH apresentavam relação C/Q significativamente maior (0,87) que as que diminuíram ou mantiveram a densidade mamográfica após o tratamento (0,82; $p=0,04$).

Foi observado que 29% das mulheres que tiveram a menarca entre 11 e 13 anos, e 22,2% das que tiveram menarca após os 14 anos apresentaram aumento da densidade mamária, porém sem diferença estatisticamente significativa (RR=1,44; IC=0,38-5,47).

Cerca de 27% das nuligestas e 31% das mulheres com idade da 1ª gestação menor que 20 anos mostraram aumento da densidade mamária, diferença sem significado estatístico (RR=1,62; IC=0,15-16,7).

Cerca de 25% das pacientes que usaram a terapia estroprogestativa e 13% das que usaram

estrogenioterapia isolada mostraram aumento da densidade mamográfica, porém sem significado estatístico (RR=2,22; IC=0,39-16,20).

A mastalgia esteve presente em 23,5% e ausente em 22,6% das pacientes que mostraram aumento da densidade mamária, porém sem significado estatístico (RR=1,05; IC=0,21-4,32).

O tabagismo esteve presente em 42,8% e ausente em 20,6% das pacientes que mostraram aumento da densidade mamária, porém sem significado estatístico (RR=2,08; IC=0,78-5,51).

Cerca de 18% das pacientes que possuíam padrão mamográfico basal A e B e 40% das que possuíam padrão mamográfico basal C e D mostraram aumento da densidade mamográfica, porém sem significado estatístico (RR=0,45; IC=0,20-1,05).

Discussão

Alguns estudos epidemiológicos^{16,23} demonstram risco quatro vezes maior de desenvolver câncer de mama em mulheres com mamas densas. Outros estudos^{24,25} sugerem que o aumento na percentagem da densidade mamária está associado com aumento no risco de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres pré e pós-menopausadas, e que muitos fatores de risco que determinam aumento na densidade mamária são simultâneos com fatores de risco para a carcinogênese mamária. Em nosso estudo, não foi observada nenhuma relação estatisticamente significativa entre o padrão de densidade mamográfica e os fatores de risco para aumento da densidade mamária, como idade, estado da função ovariana, tempo de menopausa, idade da menarca, IMC, relação C/Q e tabagismo. Essa associação foi observada em relação à idade da primeira gestação. Contudo, o tamanho amostral não foi suficiente para essa análise.

A TRH parece modificar a imagem mamográfica, dificultando os programas de rastreamento para o câncer de mama^{24,26,27}. A literatura contempla estudos de base populacional^{21,28} que indicam não haver associação entre a densidade do parênquima mamário e TRH e outros que sustentam esses achados^{19,24}. Os estudos^{29,30} que encontraram relação positiva com aumento da densidade mamográfica pela hormonioterapia apontam diferença entre 17 e 25% no grupo exposto a TRH, ao passo que outros encontraram alteração em até 70%³¹. No nosso estudo, após um ano de uso de TRH, observamos aumento da densidade mamográfica em 22,9% das paci-

entes, diminuição da densidade em 7,1% e manutenção da densidade em 70% das mulheres estudadas, resultados estes concordantes com a literatura^{19,29,30,32}. Quando analisamos as variações na densidade mamográfica, com base nos escores basal e após o uso da TRH, pudemos observar um aumento estatisticamente significativo na média dos escores mamográficos finais, o que corresponde a um aumento da densidade mamográfica após um ano de uso da TRH. O aumento da densidade mamária possivelmente reflete o estímulo proliferativo dos esteróides sexuais neste órgão alvo, uma vez que estrógenos promovem o crescimento e diferenciação do epitélio ductal mamário e do tecido conectivo que margeia os ductos. Os progestágenos também agem em sinergismo com os estrógenos na porção distal dos ductos, favorecendo a diferenciação em ácinos e promovendo o crescimento das estruturas lóbulo-alveolares²⁹. Como não houve comparação com um grupo de mulheres sem a TRH, não podemos descartar a possibilidade de que a evolução natural do tecido mamário, ou mesmo que outros fatores, como os hábitos alimentares, o ganho ou a perda de peso, também possam ter interferido na densidade mamográfica ao final de um ano de observação, ou até mesmo que o efeito da TRH tenha impedido o processo natural de involução do tecido mamário, uma vez que a maioria das pacientes não mostrou modificação da densidade mamográfica após o uso da TRH. Além disso, as mamografias poderiam ter sido vistas por mais de um examinador, para se aquilatar a reprodutibilidade dos critérios utilizados para a avaliação da densidade mamográfica. No entanto, isso foi atenuado pelo fato de o examinador ter avaliado todos os exames em dois momentos distintos, com espaço de cerca de trinta dias entre uma avaliação e outra. Ademais, para dar maior fidedignidade à interpretação dos exames, o examinador desconhecia, no momento da avaliação, a ordem cronológica dos exames mamográficos, o esquema de reposição hormonal utilizado, assim como as características clínicas das pacientes.

Vários estudos^{20,26,27,29,31,33-35} constataram que o aumento da densidade é maior em usuárias de esquemas contendo estrógeno e progestágeno na forma contínua ou seqüencial, quando comparado ao uso de estrógenos isolados. No grupo das 70 pacientes analisadas, 80% utilizou esquemas de TRH estroprogestativa. Ao analisarmos a evolução do parênquima mamário em função dos esquemas terapêuticos, as usuárias de TRH com esquemas associando estrógeno a progestágeno demonstraram maior tendência a aumento da

densidade mamária, quando comparadas a usuárias de TRH com estrógenos isolados, porém sem significado estatístico. As publicações²⁹ acerca do tema demonstram que a ação da progesterona na célula mamária, sucedendo a ação estrogênica, aumenta a proliferação celular epitelial mamária. De fato, estudos que buscaram compreender a ação hormonal no tecido mamário confirmaram a ação mitogênica da progesterona na célula mamária^{36,37}. Um estudo³⁶, usando um anticorpo monoclonal, marcador de proliferação celular (Ki-67/mib-1), em mulheres que se submetem a PAAF no período pré e pós-ovulatório do ciclo menstrual, constatou que a atividade proliferativa mamária é máxima na fase luteal. Reconhece-se que os mecanismos de controle do crescimento celular mamário envolvem fatores estimuladores, inibidores e interação entre epitélio e estroma. O mecanismo de ação da TRH possivelmente se faz por meio da interação com o estroma mamário e seus fatores parácrinos estimuladores e inibidores, e do metabolismo dos esteróides sexuais no próprio tecido mamário³⁷. Em nosso estudo não havia tamanho amostral suficiente para detectarmos os efeitos específicos dos diferentes esquemas de TRH sobre o parênquima mamário, tais como estrógenos isolados ou combinados aos progestágenos, cíclicos ou contínuos.

Pudemos observar que as pacientes que mostraram aumento da densidade mamográfica, após um ano de TRH, tinham no início do tratamento uma relação C/Q significativamente maior do que as mulheres que não apresentaram modificação ou tiveram diminuição da densidade das mamas. As pacientes com distribuição de gordura corporal do tipo androgênica ou troncular podem ter maior produção local de estrona e estradiol. Estudo³⁸ em usuárias de anticoncepcionais orais demonstrou aumento da atividade da enzima 17- β -hidroxiesteróide desidrogenase 1, com aumento na produção local de estradiol. No entanto, a literatura carece de publicações com amostras teciduais mamárias de mulheres expostas à TRH, para que possamos melhor compreender a ação desse tratamento sobre o metabolismo mamário.

A dor e o desconforto na ocasião do exame mamográfico podem impedir compressão adequada da mama, resultando em imagem mamográfica mais densa, determinando redução na acurácia do rastreamento mamográfico^{20,39}. Em nosso estudo, entre as mulheres que evoluíram com aumento de densidade mamária após um ano de TRH, a queixa de mastalgia durante o tratamento foi mais freqüente que no grupo de pacientes que não mostraram alteração na densidade mamográfica,

porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. Isso sugere que a mastalgia pode ter limitado o grau de compressão das mamas durante o exame, resultando em imagem radiológica mamária heterogeneamente mais densa.

Concluimos que a TRH com esquemas à base de estrógenos e progestágenos ou estrógenos isolados aumenta a densidade mamária, principalmente nas mulheres com distribuição de gordura tipo androgênica.

Certamente, a realização de um maior número de estudos clínicos bem conduzidos, envolvendo mulheres usuárias de TRH, com seguimento a longo prazo, possivelmente possa esclarecer se o aumento dos casos de câncer de mama nestas usuárias ocorre, principalmente, naquelas que demonstram aumento na densidade mamária, além de contribuir para evidências definitivas acerca do impacto da TRH no rastreamento do câncer de mama em nossa população.

ABSTRACT

Purpose: to measure changes and predictors of changes in mammographic density of climacteric women, before and one year after hormone replacement therapy.

Methods: seventy climacteric women of 45 years or more participated in the study. They were followed-up at a Climacteric Outpatient Service. All of them used regularly either estrogenic or estroprogestative HRT for one year. They were submitted to one basal mammography and another at the end of the first year. HRT schedules could be different from each other, although with the same bioequivalence. Mammographic density was evaluated blindly at the beginning and at the end of the treatment. Age, ovarian function, time since menopause, body mass index, waist/hip ratio, age at menarche, age at first pregnancy, and smoking were evaluated as well. Mammographic density was classified according to the American College of Radiology BI-RADS system into one of the following four parenchymal patterns: A) entirely liposubstituted breasts, B) liposubstituted breasts with disperse glandular parenchyma, C) heterogeneously dense breasts, and D) extremely dense breasts. We proposed a subdivision of each category in to A e A1, B e B1, C and C1, D and D1 in order to identify smaller variations in mammographic density. Therefore, we attributed initial and final scores of 1-8 to each of the patients according to the mammographic density before and after HRT, corresponding to categories A to D1. The proportions of women that presented increase, decrease and no variation in mammographic density after 1 year of HRT were calculated. In addition, we estimated initial to final score variation using the paired t-test of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS).

Results: *mammographic density increased in 22.9%, decreased in 7.1% and did not change in 70% of the studied cases. A significant difference was observed between the score means before (2.2 ± 1.82) and after HRT (2.5 ± 1.9) ($p=0.019$). The androgenic distribution of body fat was associated with a denser mammographic pattern.*

Conclusions: *an increase in mammographic density was shown in women undergoing HRT, and was most pronounced in women with androgenic fat distribution. Additional studies must be carried out in order to evaluate if this increment in mammographic density could impair the mammographic screening of breast cancer.*

KEYWORDS: *Hormonal replacement therapy. Mammographic density. Mammographic parenchymal pattern.*

Referências

- Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19:55-72.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Hulley S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
- Graham JD, Roman SD, McGowan E, Sutherland RL, Clarke CL. Preferential stimulation of human progesterone receptor B expression by estrogen in T-47D human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1995; 270:30693-700.
- Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995; 136:164-71.
- Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358:1340-2.
- American College of Radiology. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd ed. Reston: American College of Radiology; 1998.
- Mandelson M, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1081-7.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165-75.
- Boyd NF, Martin LJ, Stone J, Greenberg C, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic densities as a marker of human breast cancer risk and their use in chemoprevention. *Curr Oncol Rep* 2001; 3:314-21.
- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-8.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126:1130-7.
- Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, et al. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45:185-93.
- Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:1087-92.
- Byrne C, Schairer C, Wolfe J. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1622-9.
- Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6:431-8.
- Leung W, Goldberg F, Zee B, Sterns E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. *Surgery* 1997; 122:669-73.
- El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, Taplin SH. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11:955-63.
- Laya MB, Callagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196:433-7.
- Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355:270-4.
- Bland KI, Buchanan JB, Weisberg BF, Hagan TA, Gray LA Sr. The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1980; 45:3027-33.
- Buchanan JB, Weisberg BF, Sandoz JP, Gray LA Sr, Bland KI. Selected prognostic variables for mammographic parenchymal patterns. *Cancer* 1981; 47:2135-7.
- Van Gils CH. Mammographic density and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86:127-8.
- Kaufman Z, Garstin WH, Hayes R, Michell MJ, Baum M. The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. *Clin Radiol* 1991; 43:389-92.
- Chiechi LM, Secreto G. Factors of risk for breast cancer influencing post-menopausal long-term hormone replacement therapy. *Tumori* 2000; 86:12-6.
- Vachon CM, Sellers TA, Vierkant RA, Wu FF, Brandt KR. Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1382-8.

27. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:30-7.
28. Bergkvist L, Tabar L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R. Mammographic parenchymal pattern in women receiving non-contraceptive estrogen treatment. *Am J Epidemiol* 1989; 130:503-10.
29. Cyrlak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:1177-83.
30. Rand T, Heymanek G, Seifert M, et al. Mammography in women undergoing hormone replacement therapy. Possible effects revealed at routine examination. *Acta Radiol* 1997; 38:228-31.
31. Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast. We should worry about the increase in the risk of breast cancer. *BMJ* 2001; 323:1381-2.
32. Maranhão NM, Luna PS. Alterações mamográficas na terapia de reposição hormonal. *Rev Imagem* 1995; 17:139-41.
33. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal oestrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-91.
34. Georgiev DB, Manassiev NA. Effect of long-term continuous combined hormone replacement therapy with estradiol valerate and either dienogest or norethisterone acetate on mammographic density in postmenopausal women. *Medscape Womens Health* 2002; 7:1.
35. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138:168-75.
36. Söderqvist G. Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 1998; 30:511-24.
37. Reid SE, Murthy MS, Kaufman M, Scanlon EF. Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1037-46.
38. Anderson TJ, Battersby S, King RJ, McPherson K, Going JJ. Oral contraceptive use influences breast cell proliferation. *Hum Pathol* 1989; 20:1139-44.
39. Andrews FJ. Pain during mammography: implications for breast screening programmes. *Australas Radiol* 2001; 45:113-7.

Recebido em: 3/5/2004

Aceito com modificações em: 3/8/2004