

*Cristiane Donida Silvério*

*Efeito do Raloxifeno na Densidade Mamográfica em  
Mulheres  
na Pós-menopausa*

*Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetria Área de concentração: Ginecologia – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do Título de Mestre*

*Orientador: Professor Dr. Jorge Nahás Neto*

*Co-Orientadora: Professora Dra Eliana Aguiar Petri Nahás*

*Botucatu - SP  
2006*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus*

Silvério, Cristiane Donida.

Efeito do raloxifeno na densidade mamográfica em mulheres na  
pós-menopausa / Cristiane Donida Silvério. – Botucatu : [s.n.], 2006.

Tese (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade  
Estadual Paulista, 2006.

Orientador: Jorge Nahás Neto  
Co-orientadora: Eliana Aguiar Petri Nahás  
Assunto CAPES: 40101150

1. Menopausa - Hormonioterapia - Aspectos fisiológicos  
CDD 618.175

Palavras chave: Densidade mamográfica; Menopausa; Raloxifeno

*Só Homem que honra a si mesmo  
é capaz de enxergar nos outros  
sua maior virtude:  
a simplicidade.*

*(Fernando Pessoa)*

*À Deus,*

por me guiar, proteger e iluminar em todos os passos de minha vida. Simplesmente existir.

*Ao meu esposo Paulo Rogério,*

pelo companheirismo de tantos anos, pela compreensão nas ausências, pelas paciências nas divergências, pelo amor e amizade verdadeiros em toda minha trajetória. Simplesmente te amo!

*Aos meus pais José e Ana,*

por ter me ensinado valores fundamentais do ser humano: honestidade, simplicidade, amor e respeito. Tudo que conquistei dedico à vocês de coração, mais uma vitória.

*À minha irmã Camila,*

pela palavra de conforto na angústia, pela amizade sincera, pelas opiniões e pelo carinho. Minha querida Milinha!

*À Dra Eliana,*

pela confiança, atenção, segurança, opiniões críticas de fundamental importância para meu crescimento. Uma mulher exemplo com toda simplicidade.

*Ao Dr Paulo Traiman,*

por me ensinar e dar a oportunidade de permanecer no serviço de oncologia ginecológica, o qual, posso colaborar e mostrar minha dedicação que tanto me encanta fazer. Obrigada!

*Ao Dr. Gilberto,*

pela primeira oportunidade de estar na Faculdade de Medicina de Botucatu, como estagiária, pelos sentimentos sinceros e pela confiança em meus serviços.

E sem dúvida...

... não poderia ser uma simples frase dedicatória a essa pessoa que devo todo esse trabalho, que confiou em mim, sempre me ajudou com palavras sábias no momento certo. Como exemplo de trabalho e pessoa, sempre atento, pronto e protetor. Deu-me a honra de ser sua primeira pós-graduanda de poder mostrar seu brilho como orientador e profissional. Muito obrigada por tudo! E que eu possa sempre crescer ao seu lado fazendo desta a primeira de muitas outras vitórias que estão por vir. Meu orgulho foi conhecê-lo. Essa pessoa a quem tenho todo meu respeito e admiração é o meu....

*Professor Dr Jorge!*

Agradeço a todos que colaboraram com a elaboração deste trabalho, e em especial....

*Às pacientes,*

pela confiança sem vocês não teria sentido este trabalho.

*Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia,*

pela minha formação na especialidade.

*Aos colegas de equipe Dra Ângela e Dr. Armando,*

pelas divisões de atividades na equipe de oncologia ginecológica.

*Ao Dr. Marcus amigo e profissional,*

pelo companheirismo profissional, colaboração nas análises mamográficas e ajuda nas divisões de atividades.

*Ao Dr. Aguinaldo amigo e profissional,*

pelo companheirismo profissional e amizade sincera.

*A todos os professores do Departamento de Radiologia,*

pelo agendamento e interpretações das mamografias.

*À colega e profissional Vivian Toledo dos Santos mestre em Engenharia Elétrica na área de Processamento de Imagens Médicas,*

e toda sua equipe, pela digitalização de todas as mamografias com exatidão e responsabilidade.

*À secretária e companheira de trabalho Débora Castanheira Faconti,* pela amizade, colaboração e eficiência para ajudar a concluir este trabalho.

*À secretária Débora Cristina Zanetti Giandoni,*

pela colaboração e lealdade em seus serviços.

*Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia, Sandra, Ana Cláudia e Aparecida,*

pela colaboração burocrática para realização deste trabalho.



*Aos funcionários do setor de Pós-graduação Regina, Lílian, Janete, Nathanael e Andréa,*

pela ajuda e compreensão nas dúvidas.

*Às bibliotecárias Selma, Luciana e Rosemary,*

pela revisão bibliográfica e ficha catalográfica.

Lista de abreviaturas.....	10
Resumo.....	11
Abstract.....	14
1- Introdução.....	17
2- Objetivos.....	33
3- Publicação.....	35
4- Conclusões.....	70
5- Referências Bibliográficas.....	72
6- Anexos.....	80

## *Lista de Abreviaturas*

<b>BI-RADS</b>	Breast Imaging Reporting and Data System
<b>CAR</b>	Colégio Americano de Radiologia
<b>CORE</b>	Continuing Outcomes Relevant to Evista
<b>EEC</b>	Estrogênios Equinos Conjugados
<b>GC</b>	Grupo Controle
<b>GR</b>	Grupo Raloxifeno
<b>IGF-I</b>	Fator de crescimento insulino-like
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>MORE</b>	Multiple Outcomes of Raloxifene to Evaluation
<b>MPA</b>	Acetato de Medroxiprogesterona
<b>RE</b>	Receptores Estrogênicos
<b>RR</b>	Risco Relativo
<b>RUTH</b>	Raloxifene Use for the Heart
<b>SERMs</b>	Moduladores Seletivos dos Receptores Estrogênicos
<b>SHBG</b>	Globulina Carreadora Hormônios Sexuais
<b>STAR</b>	Study of Tamoxifen and Raloxifene
<b>TRH</b>	Terapia de Reposição Hormonal

*Objetivo:* Avaliar a densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com Raloxifeno.

*Pacientes e métodos:* Estudaram-se prospectivamente, entre novembro de 2004 a julho de 2006, 80 mulheres em menopausa, alocadas em dois grupos: 40 pacientes foram submetidas ao tratamento com Cloridrato de Raloxifeno (Evista®) na dose de 60 mg diariamente (GR) que apresentavam osteoporose de coluna lombar e ou colo de fêmur e 40 mulheres saudáveis pertencentes ao grupo controle (GC). A densidade mamográfica foi avaliada de forma qualitativa (subjetiva) e quantitativa (objetiva) em dois momentos inicial e final após seis meses de seguimento. Os laudos mamográficos foram interpretados subjetivamente por um mamografista de acordo com a classificação de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) e objetivamente pela digitalização de imagem. Em ambas classificações os profissionais envolvidos não tinham conhecimento de qual grupo a paciente pertencia e nem mesmo em que momento foi realizado o exame mamográfico.

Para análise estatística empregou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon comparando-se o momento inicial e final. Foi utilizado o teste de concordância (Kappa) para ambas classificações de densidade mamográfica.

*Resultados:* Na comparação estatística inicial os grupos foram considerados homogêneos para as variáveis idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, paridade, amamentação, índice de massa corpórea. Correlacionando a densidade mamográfica inicial por ambos os métodos qualitativo e quantitativo houve correlação negativa com a idade nas duas classificações em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) e no índice de massa corpórea inicial somente na avaliação quantitativa e nas pacientes pertencentes ao grupo controle ( $p < 0,05$ ).

Quanto as demais variáveis no grupo controle que foram tempo de menopausa, paridade e amamentação não obtivemos correlação. Após seis meses não foi observado alterações na densidade mamográfica das mulheres estudadas em ambos os grupos e métodos qualitativo e quantitativo. Analisando concordância entre a classificação da densidade mamográfica segundo os métodos qualitativo e quantitativo, obteve-se concordância em ambas classificações.

*Conclusão:* Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, submetidas ao tratamento com Raloxifeno por seis meses, não se observou alterações dos padrões de densidade mamográfica.

*Palavras-chave:* Menopausa; Densidade Mamográfica; Raloxifeno.

*Objective:* Assessing the mamographic density of post-menopause women submitted to Raloxifen treatment.

*Patients and methods:* A number of 80 menopause women were studied prospectively, from November 2004 and July 2006, placed in two groups: GR, 40 patients submitted to raloxifen chloridrate treatment (Evista®), 60mg daily, who presented lumbar spine osteoporosis and or femoral lap and GC, 40 healthy women belonging to the control group. The mamographic density was assessed qualitatively (subjective) and quantitatively (objective) in two moments, initial and final, after six-month following. The mamographic reports were interpreted subjectively by a mammographer according to the BI-RADS classification (Breast Imaging Reporting and Data System) and objectively by image digitalization. In both classifications, the involved professionals did not know about the group and the moment of the mammographic examination. For the statistical analysis, the Wilcoxon non-parameter test and the agreement test (Kappa) were used for both mammographic density classifications.

*Results:* On the initial statistical comparison, the groups were considered homogenous for the analysed variables: age, menopause age, menopause period, parity, breast feeding and body mass index (BMI). Correlating the initial mammographic density by both methods, qualitative and quantitative, there was a negative correlation with the age in both groups ( $p < 0,05$ ). The quantitative initial assessment correlated only to the BMI of the control group patients ( $p < 0,05$ ). Concerning the other variables, there was no correlation. After six months, no alteration was observed in the mammographic density of women studied in both groups and methods, qualitative (BI-RADS) and quantitative (image digitalization). It was observed an agreement between the mammographic density classifications according to the methods employed.

*Conclusion:* In post-menopause women with osteoporosis, submitted to raloxifen treatment for six months, no alterations were observed on the mammographic density patterns.

## *1. Introdução*

A menopausa é considerada um fenômeno essencialmente moderno em seus aspectos fisiológico, clínico e terapêutico. O envelhecimento da população mundial é evento relativamente recente na História da humanidade. No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. Atualmente em muitos países desenvolvidos, 95% das mulheres atingem a menopausa e 50% ultrapassam 75 anos de idade. Nos dias atuais, 10% da população mundial têm mais de 50 anos. No Brasil, a população de mulheres com 50 anos ou mais no ano de 2000, foi de 14.508.639, com algumas diferenças de acordo com a região<sup>(1)</sup>.

A menopausa é definida como interrupção das menstruações resultante do término da atividade folicular ovariana, com diminuição na produção de esteróides<sup>(2)</sup>. Ocorre em média aos 48,6 anos de idade nos países Latino Americanos<sup>(3)</sup>. Diferentemente do menacme, os estrogênios da menopausa são de origem periférica<sup>(4)</sup>. A estrona, principal estrogênio da menopausa, é produzida principalmente pela aromatização da androstenediona no tecido adiposo. A maior fonte de androstenediona na menopausa é a glândula supra-renal (80%), embora ocorra pequena produção pelos ovários (20%)<sup>(5)</sup>.

O declínio na produção estrogênica reflete-se em todos os tecidos alvos.



Observa-se que 76% a 80% das mulheres relatam algum sintoma decorrente do déficit estrogênico, como: instabilidade vasomotora, atrofia vaginal e vulvar, alterações do humor, disfunção vesical e uretral, atrofia endometrial e diminuição do volume uterino e mamário<sup>(6)</sup>.

A mama é órgão glandular, hormônio-dependente, bilateral, localizada na parede anterior do tórax e recoberto por pele. Na superfície, em sua porção central apresenta o complexo aréolo-papilar, pelo qual se exteriorizam secreções, exsudações e transudatos. O parênquima epitelial é formado por vinte ou mais lobos. Cada um destes se esvazia em ducto excretor separado, que termina no mamilo. Os lobos dividem-se em vários lóbulos (corpos glandulares) que são formados por dez, cem ou mais ácinos, agrupados ao redor de um ducto coletor. Os ácinos (unidade funcional) são revestidos por uma ou duas camadas de células, uma de epitélio cúbico que está em contato com o lúmen, e outra de células mioepiteliais, intercaladas entre as mesmas na camada basal. Os ductos lactíferos, servindo de reservatório do leite na amamentação, são cobertos por epitélio escamoso estratificado. O tecido conjuntivo intralobular é constituído de estroma mixomatoso delicado e frouxo. Entre os lóbulos encontram-se estroma fibroso, colagenoso e de maior densidade. Além disso, a mama é composta de tecido gorduroso, artérias, veias, capilares, nervos e linfáticos<sup>(7)</sup>.

Na menopausa ocorre involução mamária, devido talvez ao declínio na produção de esteróides ovarianos. Processa-se de forma lenta, progressiva e não uniforme. Essas modificações não são absolutas e sincrônicas, dependendo de outros fatores como: idade, tipo constitucional, paridade, produção estrogênica endógena e uso de hormonioterapia exógena<sup>(8,9)</sup>. O processo de involução é dividido em duas fases. A primeira antecede a menopausa, caracteriza-se pela atrofia moderada do epitélio glandular e diminuição na quantidade de tecido lobular e acinar. A segunda fase ocorre na menopausa,

com redução progressiva de todo o tecido glandular, associado com o aumento proporcional da quantidade de tecido adiposo e conjuntivo, predispondo à ptose e retração. Há fenômenos degenerativos vasculares e diminuição do fluxo sanguíneo<sup>(9,10)</sup>.

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1980, apresentando curva ascendente com tendências à estabilização nos últimos anos. No Brasil, o câncer de mama é o que mais causa mortes entre as mulheres. De acordo com a estimativa de incidências de câncer no Brasil para 2006, o câncer de mama será o segundo mais incidente, com 48.930 casos, perdendo somente para o câncer de pele<sup>(11)</sup>. São considerados fatores de risco para câncer de mama: maior longevidade, posição geográfica (países de origem), nível sócio-econômico elevado, baixa paridade, primeira gestação de termo acima dos 35 anos de idade, uso de hormônios exógenos, consumo de álcool e gorduras trans, inatividade física, história familiar e aumento da densidade mamária. Adicionalmente estão os fatores genéticos associados a genes de elevados penetrância como BRCA1 e BRCA2, entre outros<sup>(12)</sup>. Estes fatores estariam relacionados à prolongada exposição de estrogênios, observando-se, inclusive, possibilidade de redução de metástases após ooforectomia<sup>(13)</sup>. Questiona-se a capacidade dos hormônios sexuais de estimular o crescimento de tumores sub-clínicos ou de provocar danos genéticos preexistentes, culminando na transformação maligna das células ductais<sup>(14)</sup>.

Coldham e James<sup>(15)</sup>, em estudo *in vitro*, demonstraram efeito estimulante dos estrogênios sobre o crescimento epitelial normal da glândula mamária, dose dependente. Esses mesmos autores estudaram o metabolismo estrogênico em tumores malignos de mamas de

mulheres em menopausa. Observaram aumento da atividade de 17- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase redutase. Esta enzima é responsável pela conversão de estrona em estradiol, que é dez vezes mais potente na proliferação do sistema ductal e do estroma mamário. Os progestagênios associados aos estrogênios promovem o desenvolvimento das estruturas lóbulo-alveolares<sup>(16-17)</sup>.

Aproximadamente dois terços dos casos de câncer de mama se manifestam na menopausa, sendo 70% hormônios dependentes. Possivelmente, com o passar do tempo, o tumor torna-se independente de hormônios, por meio de processo biooncológico complexo, não totalmente elucidado. Uma explanação, não comprovada, seria a presença de receptores estrogênicos mutantes<sup>(18)</sup>.

A mamografia é reconhecida como importante instrumento no diagnóstico de pequenos tumores ocultos e no rastreamento do câncer de mama, reduzindo a taxa de mortalidade. Segundo a revisão histórica da Basset e Gold<sup>(19)</sup>, em 1913 o cirurgião alemão Salomon radiografou mamas excisadas, correlacionando a radiografia com a anatomia microscópica, distinguindo, radiologicamente, o carcinoma circunscrito do francamente invasivo. Stafford Warren, em 1930, nos Estados Unidos, foi pioneiro no uso clínico da radiografia mamária, quando reportou a técnica esteroscópica para as mamas, identificando pele, gordura e glândulas. Em meados da década de 30, Lookwood reuniu critérios diagnósticos da mamografia e Gershon-Cohen e Stickler familiarizaram-se com a aparência da mama normal ao raio-X. Em 1950, o médico uruguaio Leborgne revitalizou o interesse pela mamografia, com a publicação de artigos de radiografia mamária com injeção de contraste nos ductos. Relatou também a ocorrência de microcalcificações carcinomatosas semelhantes a finos grãos de sal. No mesmo ano, Gershon-Cohen

relacionou lesões mamárias benignas e malignas identificadas pela mamografia. Em 1960, Egan salientou a reprodutibilidade do exame, referindo excelentes resultados de imagem mamária. No início da década de 70, Price e Butler, introduziram “screen” de alta definição, revolucionando o filme mamográfico. O novo filme combinado permitiu processamento automático e rápido, com pequena exposição e conseqüente redução na dosagem de radiação. Moskowitz demonstrou a capacidade da mamografia em detectar câncer mínimo por meio de sinais indiretos. Frank et al. descreveram a necessidade do agulhamento de lesões não palpáveis, diagnosticadas pela mamografia. Sickles et al., em 1977, publicaram estudos sobre a importância da ampliação de imagens em regiões específicas de interesse. Em 1980, Kopans e Deluca reportaram a experiência com localização pré-operatória de lesões, usando fios-guia com anzol. Sem dúvida os avanços da tecnologia permitiram, nos últimos anos, a melhoria da qualidade de imagem e acentuada redução na dose de radiação na mamografia<sup>(20)</sup>. A mamografia digital, já corrente em nosso meio, permite a manipulação de imagens, elimina os problemas de armazenamento de filmes, facilita a avaliação dos exames prévios, possibilita a telecomunicação dos mamogramas por meio de consultas e torna mais eficiente biópsias de mama <sup>(21)</sup>.

Para Kopans<sup>(22)</sup>, a história natural do câncer de mama pode ser interrompida e a mulher curada ou a morte postergada, se a neoplasia for detectada e tratada antes que ocorra metastatização. É recomendado pela Sociedade Americana do Câncer e Colégio Americano de Radiologia (CAR) que todas as mulheres a partir dos 40 anos devam, anualmente, submeter-se ao exame mamográfico e clínico das mamas, bem como ao auto-exame mensal. Em meta-análise realizada na Universidade da Califórnia, analisou-se a importância da mamografia em mulheres de diferentes faixas etárias.

Observou-se redução significativa de 26% na mortalidade por câncer de mama em mulheres entre 50 e 74 anos de idade, após sete a nove anos de seguimento, independentemente do número ou do intervalo dos exames, do acompanhamento ou do exame clínico<sup>(23)</sup>. Em relatório da cidade de Malmö na Suécia, evidenciou-se que a mortalidade por câncer de mama diminuiu 43% em mulheres entre 45 a 65 anos, que haviam usufruído da mamografia, comprovando o benefício deste exame de rastreamento<sup>(24)</sup>.

O parênquima mamário é composto por tecido gorduroso, fibroconjuntivo e glândulas. A densidade mamária no exame mamográfico é representada pelo tecido fibroductoglandular. A mama sofre involução na menopausa, com diminuição dos elementos epiteliais, estromal e lobular, e com aumento do conteúdo adiposo. Avaliando-se o resultado de uma série de autópsias, sugere-se que a involução mamária preceda significativamente a menopausa em muitas mulheres e pode iniciar-se na terceira década de vida<sup>(25)</sup>. Com o avanço da idade existe tendência a redução na densidade do tecido mamário na mamografia, mas isto depende de uma combinação da genética, do biotipo e do peso<sup>(26)</sup>.

Estudos iniciais do padrão de tecido mamário pela mamografia foram realizados por Wolfe em 1967<sup>(27)</sup>. Este autor, em 1976, avaliou retrospectivamente mulheres com idade superior a 30 anos e 3 anos de seguimento, e classificou o padrão fibroductoglandular em baixo risco (N1 e P1) e alto risco (P2 e DY). No padrão de baixo risco predominava o tecido gorduroso e no de alto risco o tecido fibroductoglandular. A incidência de câncer de mama nas diferentes categorias foi de 0,14% no grupo N1, 0,52%

no P1, 1,96% no P2 e 5,22%.

Em 2000, VanGils et al.<sup>(28)</sup> estudaram a influência da densidade mamária e da nuliparidade sobre o câncer de mama, em programa de rastreamento por 10 anos. Observaram aumento na incidência do câncer de mama em 2,7% com parênquima denso entre 5% a 25% da área da mama e 3,6% com densidade superior a 25%. Quando associaram ambos os fatores, o risco para o câncer de mama elevou-se para 7,1%, indicando que atuam sinergicamente. Boyd et al.<sup>(29)</sup>, correlacionaram o padrão de densidade mamográfica com a variedade histológica. Demonstraram que, nas mulheres com densidade superior a 75% da área da mama, houve associação com aumento da incidência de lesões proliferativas precursoras de alto risco (hiperplasia com e sem atipias). Os mesmos autores sugerem que a variação da porcentagem do tecido mamário denso pela mamografia é influenciada por fatores genéticos. Boyd et al.<sup>(30)</sup>. Estudos recentes têm demonstrado associação entre densificação mamária e câncer de mama. Em 2001, Guo et al.<sup>(31)</sup>, por meio de biópsias circunjacentes a lesões benignas, provenientes de mamas densas (acima de 75%), verificaram aumento de fatores de crescimento *insulino-like* (IGF-I), maior quantidade de colágeno e de metaloproteinase (TIMP-3) e aberrações nucleares. Byrne et al.<sup>(32)</sup> demonstraram que maior densidade mamária parece aumentar o risco de câncer. As mamas densas são mais difíceis de avaliação pela mamografia. Uma explanação simples considera que existe mais tecido glandular na mama densa, por isso maior número de células com o potencial de transformação para o câncer. É provável existir outros mecanismos ou genes que comandam as mamas densas<sup>(33)</sup>.

Em estudo avaliando-se exames mamográficos de 3.211 mulheres com mais de 35 anos e segmento de 3 anos, foram diagnosticados 111 casos de câncer de mama. A

densidade mamográfica foi avaliada de acordo com a classificação de Wolf (avaliação qualitativa) e por avaliação quantitativa (digitalização da imagem). O risco de câncer de mama esteve associado com as mamas densas (P2, D<sub>2</sub> segundo Wolf) e negativamente nas mamas lipossustituídas (N1, P1 segundo Wolf). Com relação a avaliação da densidade mamográfica segundo análise quantitativa, notou-se risco aumentado para o câncer de mama em 59% por aumento do desvio padrão na área total do tecido denso e declínio de 39% na diminuição da heterogeneidade do parênquima mamário. Esses achados indicam que o risco de câncer de mama é afetado não somente pela quantidade da densidade mamográfica, mas também pelo grau de heterogeneidade do padrão parenquimatoso da mama (34).

Mitchell G. et al., avaliando 206 mulheres portadoras da mutação Gene BRCA 1 ou BRCA 2, com 96 casos de câncer de mama confirmados, demonstraram que nas mamas com densidade mamária maior ou igual 50% o risco relativo foi de 2,29, demonstrando correlação da mutação desses genes com a elevação da densidade(35). Corroborando com este estudo, LiHui et al, por meio de análise computadorizada comparativamente com filmes mamográficos, demonstraram que mamas mais densas, mais grosseiras, apresentaram maior risco para o câncer de mama.

A sensibilidade e a especificidade da mamografia são citadas freqüentemente como medidas importantes no programa de rastreamento. A mamografia é método diagnóstico de excelente resolução e alta sensibilidade (80% a 90%) quando associada ao exame clínico, porém de baixo valor preditivo positivo, inferior a 35%(36-37). Sickles(38) cita valor preditivo positivo de 26% em mulheres de 40 anos e de 56% aos 79 anos. Kopans(39), entretanto, refere 12% e 45%, respectivamente, demonstrando aumento do valor preditivo positivo da mamografia com a idade. O parênquima mamário denso

diminui a sensibilidade da mamografia. Vários estudos associam o aumento da densidade mamográfica à falha na detecção do câncer de mama<sup>(40-41)</sup>.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs) constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva nesses receptores exercendo efeitos em diferentes tecidos alvo. O mecanismo de ação dessa droga é complexo envolve a diferente expressão de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  em diferentes tecidos, a conformação que o receptor adquire após a ligação com cada um dos tipos de SERM e a disponibilidade local de proteínas co-reguladoras, que podem ser ativadoras ou repressoras. O resultado de todos esses efeitos será uma ação agonista ou antagonista nos diferentes tecidos<sup>(42)</sup>. O Cloridrato de Raloxifeno é um SERM derivado do benzotifeno, apresentando composição química  $C_{28}H_{27}NO_4S$  (HCL) e peso molecular de 510-05. Sua ação dá-se sobre o receptor estrogênico (RE) e sua porção inferior liga-se de forma semelhante ao estrogênio. A ligação de sua cadeia lateral, diferente do estrogênio explica suas propriedades antagonistas em mama e útero<sup>(43)</sup>.

Os estrogênios atuam nos receptores que situam-se no interior dos núcleos das células dos tecidos . Quando o estrógeno se liga ao seu receptor, o complexo resultante se dimeriza e assume uma conformação estrutural que se liga a seqüência específicas de DNA, denominadas elementos de resposta. Na dependência do tecido, do elemento de resposta e da específica interação do estrógeno com o receptor, esta ligação pode ocasionar a ativação ou inibição da expressão gênica. No útero e na mama, o cloridrato de raloxifeno atua como um antagonista do estrógeno, através da competição com o mesmo, pela ligação ao RE. Dessa forma, a ligação deste composto ao RE inibirá a atividade transcricional nestes tecidos. Assim sendo, o mesmo bloqueia eficazmente a



estimulação estrogênica dos genes contendo o elemento de resposta ao estrógeno clássico<sup>(44)</sup>.

No estudo MORE (*Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation*), multicêntrico, prospectivo, randomizado e placebo-controlado, objetivou-se determinar o efeito da terapia com raloxifeno em 7.705 pacientes na pós-menopausa com risco de fratura vertebral e não vertebral, com seguimento em torno de 40 meses, composto por três grupos (raloxifeno 60mg, 120mg e placebo). Avaliaram-se vários indicadores, entre else a incidência de câncer invasivo de mama. Não foram revelados achados mamográficos benignos e nem avaliado a densidade mamográfica. Foram encontrados 79 casos de câncer de mama em toda população estudada e redução de 72% nas pacientes usuárias de raloxifeno comparados as do grupo placebo (RR=0,28). Foram também notificados 14 casos de carcinoma ductal “in situ”, não havendo diferença entre os grupos<sup>(45)</sup>.

Em continuidade ao estudo MORE, surgiu o estudo CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*), em que as participantes mantiveram-se por mais de quatro anos utilizando raloxifeno 60mg/d (n=3510) ou placebo (n=1703). Foi demonstrado a manutenção da diminuição da incidência de câncer invasivo da mama em torno de 60% das usuárias de raloxifeno comparativamente as pacientes do grupo controle<sup>(46)</sup>.

Recentemente foram publicados dois estudos envolvendo o raloxifeno, o STAR e o RUTH, na diminuição da incidência de câncer de mama invasivo receptor estrogênico positivo. O STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*), envolveu 20.000 mulheres de alto risco para o câncer de mama, com seguimento de aproximadamente 5 anos, sob dois tipos de terapias, o raloxifeno e o tamoxifeno, com o objetivo de avaliar a

incidência do câncer de mama e o risco de efeitos adversos. Houve registro de 167 casos de câncer de mama nas usuárias de raloxifeno e 163 sob tamoxifeno não havendo diferença significativa entre elas. A superioridade do raloxifeno deu-se na menor incidência de embolia pulmonar, câncer de endométrio e catarata<sup>(47)</sup>. O RUTH (*Raloxifene Use for the Heart*), trata-se de um estudo multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, com 10.101 mulheres na pós-menopausa (67,5 anos em média) com doença cardíaca coronariana ou múltiplos fatores de risco para a mesma, randomizadas a receberem 60mg/dia de raloxifeno ou placebo, tendo como objetivo principal avaliar os eventos coronarianos, com seguimento de 5,6 anos. Dentro dos inúmeros dados avaliados, se evidenciou redução significativa do risco de câncer invasivo de mama receptor estrogênico positivo. Encontrou-se 40 casos de câncer de mama no grupo raloxifeno e 70 casos no placebo. Em números absolutos representou menos que 1,2 casos por 1000 mulheres por ano<sup>(48)</sup>.

Freedman et al., em estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado e placebo-controlado, analisaram 168 mulheres (53 anos em média), com objetivo de avaliar o papel das diferentes doses do raloxifeno na prevenção de osteoporose e também a influência deste sobre a densidade mamográfica durante dois anos de seguimento. As pacientes foram randomizadas em quatro grupos: raloxifeno 60 mg ou 150 mg/dia, estrogênio equínos conjugados (EEC) 0,625 mg/dia ou placebo. A mensuração da densidade mamográfica foi pela análise quantitativa auxiliada por um computador, sendo avaliada somente incidência crânio-caudal. Demonstrou-se que após dois anos de seguimento, as alterações na densidade mamográfica foi superior no grupo sob EEC(+1,2%) comparativamente ao grupo placebo (-1,3%), raloxifeno 60 mg (-1,5%) e 150 mg (-1,7%). Considerando-se a porcentagem de paciente em cada grupo que

experimentaram mudanças na densidade mamária, 11,1% sob placebo, 6,7% sob raloxifeno 60 mg e 9,5% sob 150 mg e 30,6% sob EEC foram considerados clinicamente relevantes. Conclui-se que o raloxifeno não aumentou a densidade mamária e conseqüentemente não diminuiu a sensibilidade mamográfica (49).

Outros dois estudos envolvendo o Raloxifeno com a densidade mamográfica. Christodoulakos et al.(50), avaliaram a densidade mamográfica pela classificação de Wolfe, em 131 mulheres na pós-menopausa com fatores de risco para osteoporose e acidente cardiovascular, usuárias de tibolona 2,5 mg/dia (n=56), raloxifeno 60 mg/dia (n=48) e pacientes pertencentes ao grupo controle (n=27). Segundo os autores, apesar do número de pacientes ser pequeno e curto período de seguimento (12 meses) não foi observada diferença entre os grupos. Concluem que tanto a tibolona quanto o raloxifeno tem efeito antiproliferativo na mama (51). Jackson et al., envolvendo vários centros de pesquisa, estudaram 280 mulheres na pós-menopausa com osteopenia e osteoporose, recebendo raloxifeno 60 mg/dia (n=140) ou EEC 0,625mg associado a MPA 2,5 mg continuamente (n=140). Após 12 meses foi demonstrado aumento de densidade mamográfica em apenas uma mulher usando raloxifeno (0,9%) e em 23 usuárias de EEC/MPA (27,4%) e mastalgia em 22% e 77%, respectivamente.

Pelo seu provável efeito antiproliferativo na mama, decidiu-se estudar um grupo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose de coluna lombar e ou colo de fêmur, submetidas ao tratamento com raloxifeno, analisando o padrão de densidade mamográfica de forma qualitativa (subjetiva) e quantitativa (objetiva).

## 2. Objetivos

### *Objetivo Geral*

Avaliar a densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com Cloridrato de Raloxifeno.

### *Objetivos Específicos*

1. Avaliar a densidade mamográfica de forma qualitativa (subjetiva) em mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com o Raloxifeno.
2. Avaliar a densidade mamográfica de forma quantitativa (objetiva) em mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com o Raloxifeno.

Correlacionar a densidade mamográfica pelas análises qualitativa e quantitativa.

### *3. Publicação*

*Título: Efeito do Raloxifeno sobre a Densidade Mamográfica em Mulheres na Pós-menopausa.*

## Resumo

*Objetivo:* Avaliar a densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com Raloxifeno.

*Pacientes e métodos:* Estudaram-se prospectivamente, entre novembro de 2004 a julho de 2006, 80 mulheres em menopausa, alocadas em dois grupos: 40 pacientes foram submetidas ao tratamento com Cloridrato de Raloxifeno (Evista®) na dose de 60 mg diariamente (GR) que apresentavam osteoporose de coluna lombar e ou colo de fêmur e 40 mulheres saudáveis pertencentes ao grupo controle (GC). A densidade mamográfica foi avaliada de forma qualitativa (subjetiva) e quantitativa (objetiva) em dois momentos inicial e final após seis meses de seguimento. Os laudos mamográficos foram interpretados subjetivamente por um mamografista de acordo com a classificação de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) e objetivamente pela digitalização de imagem. Em ambas classificações os profissionais envolvidos não tinham conhecimento de qual grupo a paciente pertencia e nem mesmo em que momento foi realizado o exame mamográfico.

Para análise estatística empregou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon comparando-se o momento inicial e final. Foi utilizado o teste de concordância (Kappa) para ambas classificações de densidade mamográfica.

*Resultados:* Na comparação estatística inicial os grupos foram considerados homogêneos para as variáveis idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, paridade, amamentação, índice de massa corpórea. Correlacionando a densidade mamográfica inicial por ambos os métodos qualitativo e quantitativo houve correlação negativa com a idade nas duas classificações em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) e no índice de massa corpórea inicial somente na avaliação quantitativa e nas pacientes pertencentes ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Quanto as demais variáveis no grupo controle que foram tempo de menopausa, paridade e amamentação não obtivemos correlação. Após seis meses não foi observado alterações na densidade mamográfica das mulheres estudadas em ambos os grupos e métodos qualitativo e quantitativo. Analisando concordância entre a classificação da densidade mamográfica segundo os métodos qualitativo e quantitativo, obteve-se concordância em ambas classificações.

*Conclusão:* Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, submetidas ao tratamento com Raloxifeno por seis meses, não se observou alterações dos padrões de densidade mamográfica.

*Palavras-chave:* Menopausa; Densidade Mamográfica; Raloxifeno.

## *Introdução*

O câncer de mama representa uma das principais causas de morte por câncer nas mulheres ocidentais. Aproximadamente dois terços dos casos desta patologia manifesta-se na menopausa<sup>(1)</sup>. A mamografia é reconhecida como importante instrumento



no diagnóstico de pequenos tumores ocultos e no rastreamento do câncer de mama, reduzindo a taxa de mortalidade em até 30% em mulheres na pós-menopausa<sup>(2)</sup>. Diferenças no padrão da densidade da mama pelo exame mamográfico reflete nas diferenças da quantidade dos tecidos estromal, epitelial e gorduroso. As células estromais e epiteliais são radiograficamente densas, caracterizadas pela mamografia na cor branca, em contrapartida, o tecido gorduroso é radiotransparente e de cor preta<sup>(3)</sup>. Há consenso na literatura de que mama densa vista pelo exame mamográfico, representa fator de risco para desenvolvimento do câncer de mama<sup>(4,5,6)</sup>.

Trurfgell et al, sugerem que além do padrão denso mamográfico, existam outros fatores de risco para o câncer de mama como a mutação do BRCA1 e BRCA2, alterações genéticas e outros mecanismos de genes ainda desconhecidos <sup>(7)</sup>. O aumento da densidade mamográfica além de eventualmente aumentar o risco de câncer invasivo de mama, diminui a sensibilidade da mamografia, necessitando de exame complementar e muitas vezes biópsias mamárias desnecessárias<sup>(8)</sup>. Além da própria constituição mamária, outra razão que aumenta a densidade mamográfica é a terapia hormonal convencional na pós-menopausa<sup>(9)</sup>.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs) constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva exercendo efeitos em diferentes tecidos alvo. O mecanismo de ação dessa droga é complexo, envolve a diferente expressão de receptores estrogênicos  $\alpha$  e  $\beta$  em diferentes tecidos, a conformação que o receptor adquire após a ligação com cada um dos tipos de SERM e a disponibilidade local de proteínas co-reguladoras, que podem ser ativadoras ou

repressoras. O resultado de todos esses efeitos será uma ação agonista ou antagonista nos diferentes tecidos (10). O cloridrato de raloxifeno é um SERM com ação estrogênica no tecido ósseo e antiestrogênica na mama e no útero, provado para prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa(11).

Grandes estudos multicêntricos envolvendo o raloxifeno, demonstraram diminuição da incidência de câncer de mama invasivo receptor estrogênico positivo(11,12,13,14). O estudo MORE (*Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation*), determinou o efeito da terapia com raloxifeno em 7705 pacientes na pós-menopausa com risco de fratura vertebral e não vertebral. Avaliaram-se vários indicadores, entre else a incidência de câncer invasivo de mama. Foram diagnosticados 79 casos de câncer de mama em toda população estudada e redução de 72% nas pacientes usuárias de raloxifeno comparadas as do grupo placebo (RR=0,28). Recentemente, o estudo STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*) e o RUTH (*Raloxifene Use for the Heart*) também demonstraram redução na incidência de câncer de mama invasivo receptor estrogênico positivo entre as usuárias de raloxifeno. Contudo, nesses estudos não há citação sobre o padrão da densidade mamográfica.

Pelo seu provável efeito antiproliferativo na mama, decidiu-se estudar um grupo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose de coluna lombar e ou colo de fêmur, submetidas ao tratamento com raloxifeno, analisando o padrão de densidade mamográfica de forma qualitativa (subjetiva) e quantitativa (objetiva).

## *Metodologia*

### *Desenho do estudo e Seleção da amostra*

Trata-se de estudo clínico, prospectivo e longitudinal, avaliando-se a densidade mamográfica de 80 mulheres na pós-menopausa seguidas no Ambulatório de Climatério da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, entre novembro de 2004 e julho de 2006.

As pacientes incluídas referiam sua última menstruação há pelo menos 12 meses, não apresentavam sintomatologia climatérica. Foram excluídas mulheres com cirurgia mamária prévia, sangramento uterino anormal, alterações hepáticas e história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo e, cânceres de mama, endométrio e colo. Nenhuma paciente usava terapia hormonal até seis meses antes do estudo. Esclareceu-se aos indivíduos selecionados, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidos, assinando o consentimento livre e esclarecido, exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (OF 548/2004-CEP-MACA/asc).

## *Métodos*

As 80 pacientes selecionadas para este estudo foram alocadas em dois grupos: 40 mulheres foram submetidas ao tratamento com o Cloridrato de Raloxifeno (Evista®, Lilly) na dose de 60mg diariamente (GR), e 40 mulheres pertenciam ao grupo controle (GC), pareadas por idade e tempo de menopausa. O grupo tratado foi composto por pacientes com osteoporose de coluna lombar e/ou colo do fêmur, diferentemente do grupo controle que não tinha esse diagnóstico. A massa óssea foi mensurada por meio de densitometria óssea de coluna lombar e colo de fêmur. Todas as pacientes foram avaliadas a cada dois meses por um período de seis meses.

Inicialmente foram obtidos dados da anamnese, exame físico e exame ginecológico das pacientes. Por meio de um protocolo foram obtidas as seguintes informações: idade, idade da menopausa, tempo de menopausa, paridade, idade da primeira gestação, uso de contraceptivos hormonais, amamentação, história familiar de câncer de mama e o índice de massa corpórea (IMC). Para o cálculo do IMC foram mensurados o peso e a altura ( $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ ). Empregaram-se os critérios da *World Health Organization* de 2002 que considera IMC menor que 18,5 kg/m<sup>2</sup> como baixo peso, de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> normal, de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> sobrepeso, de 30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup> obesidade grau I, de 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> obesidade grau II e maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> obesidade grau III (15).

A densidade mamográfica foi avaliada em dois momentos, inicial e final após seis meses de seguimento. Todas as imagens mamográficas foram analisadas nas incidências crânio-caudal e oblíqua. As imagens foram adquiridas por meio de um equipamento de alta resolução (Senographic 600T General Electric<sup>®</sup>, USA). Na avaliação da densidade mamográfica foram utilizados dois métodos o qualitativo (subjetivo) e quantitativo (objetivo).

A análise qualitativa foi realizada por um mamografista baseando-se na classificação do BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) do Colégio Americano de Radiologia (CAR)<sup>(16)</sup> da seguinte forma:

- 1- mama lipossubstituída (Figura 1);
- 2- mama moderadamente densa (Figura 2);
- 3- mama heterogeneamente densa (Figura 3);
- 4- mama extremamente densa (Figura 4).

O método quantitativo (objetivo), foi realizado por meio da digitalização das mamografias em um scanner Lumiscan 50, que é um digitalizador a laser da Lumisys específico para digitalização de filmes radiográficos. Em termos de resolução espacial, converte filmes radiológicos em imagens digitais com 1024 x 1250 pixels, gerando em filmes mamográficos um tamanho de pixel de aproximadamente 0,198 mm. A imagem digitalizada assume uma resolução de contraste com até 3600 níveis de cinza. A imagem digital é a representação da imagem original de forma binária através de bits 0s e 1s original para assim ser interpretada pelo computador. É mostrada em uma matriz de M por N pontos, cada qual denominada pixel (ou elemento de imagem). O histograma de uma imagem é um conjunto de números indicando o percentual de pixels naquela imagem que

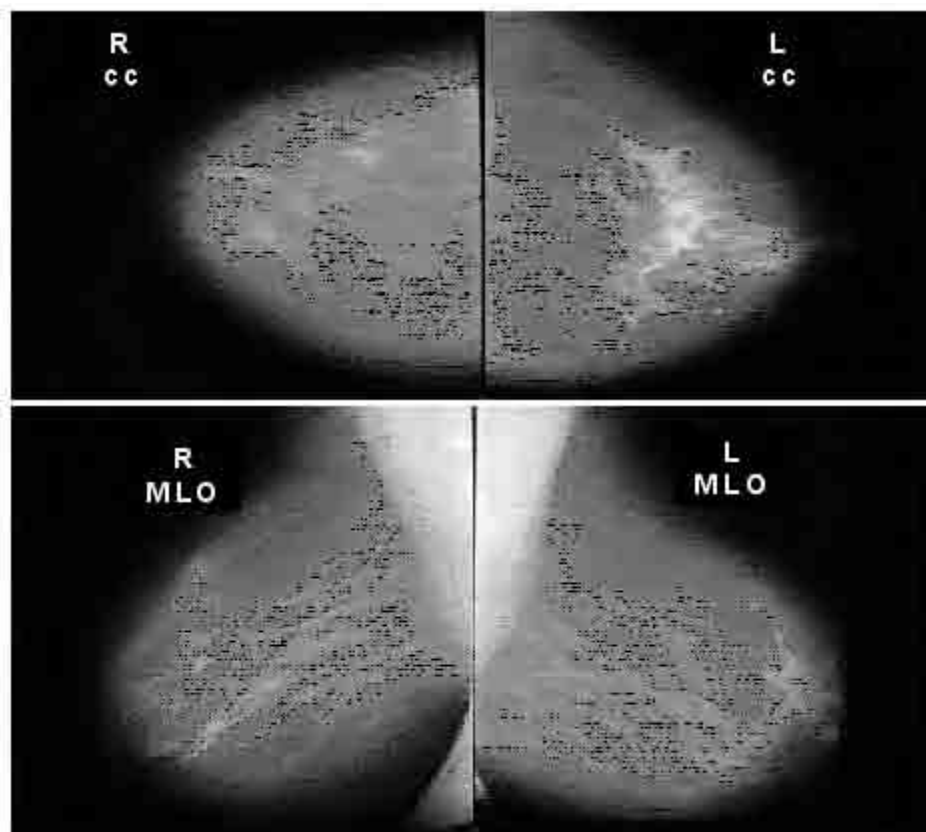
apresenta um determinado nível de cinza. Os valores são apresentados por um gráfico em barras que fornece para cada nível de cinza o número de pixels correspondentes<sup>(17)</sup>. Um histograma onde os pixels estão concentrados numa faixa pequena de valores indica uma imagem de baixo contraste e os pixels de maior intensidade estão associados a tecidos mais densos ou a lesões<sup>(18,19)</sup>. Os valores dos atributos foram apresentados em porcentagens para que a análise dos valores se tornasse mais objetiva. Além disso, é uma maneira de normalização de dados que facilita no processo de classificação que ocorre posteriormente. A partir dos atributos de intensidade extraídos das regiões de interesse foi utilizado um algoritmo de “clusterização” a fim de dividir as Ris por grau de densidade conforme a padronização utilizada em laudos mamográficos. Então foram considerados quatro valores:

- 1- até 25% de densidade;
- 2- de 25% a 50% de densidade;
- 3- de 50% a 75% de densidade;
- 4- mais de 75% de densidade.

Todos os programas utilizados para processar e classificar as imagens foram implementados em Delphi 7.0 juntamente com uma interface <sup>(20,21,22)</sup>.

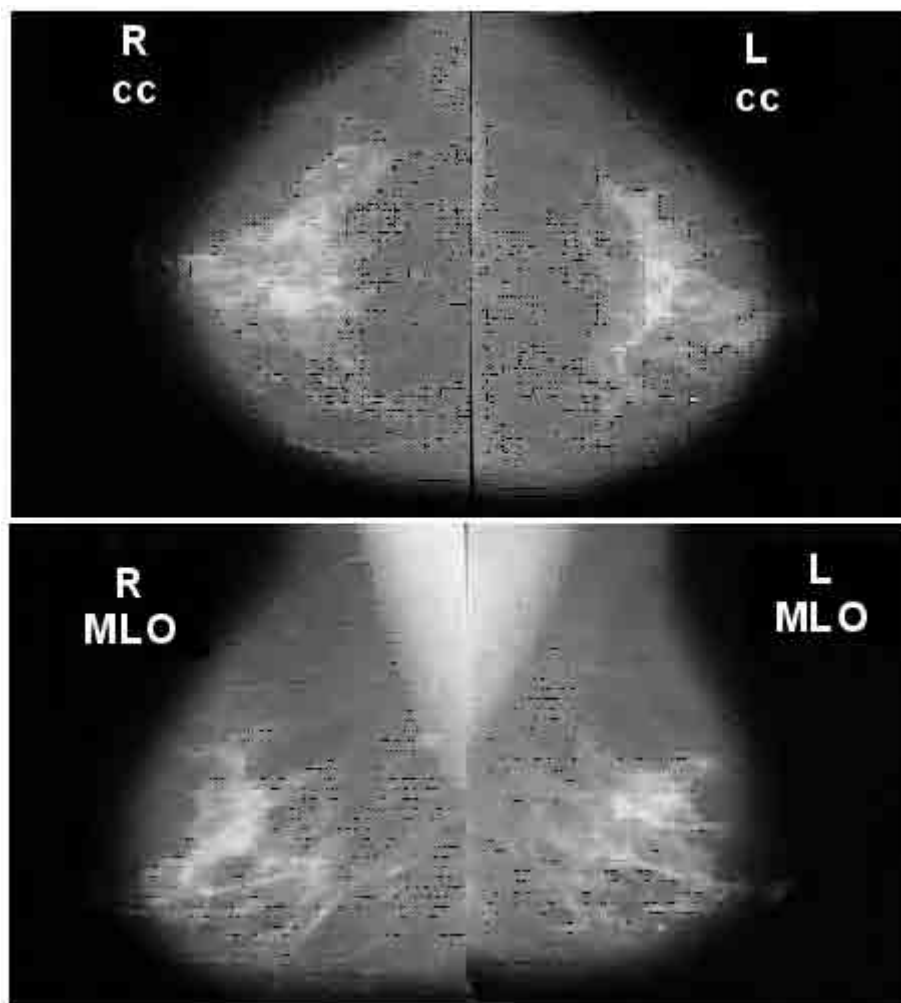
Tanto na interpretação da densidade mamográfica de forma qualitativa como quantitativa, os profissionais envolvidos não tinham conhecimento de qual grupo a paciente pertencia e nem mesmo em que momento foi realizado o exame mamográfico.



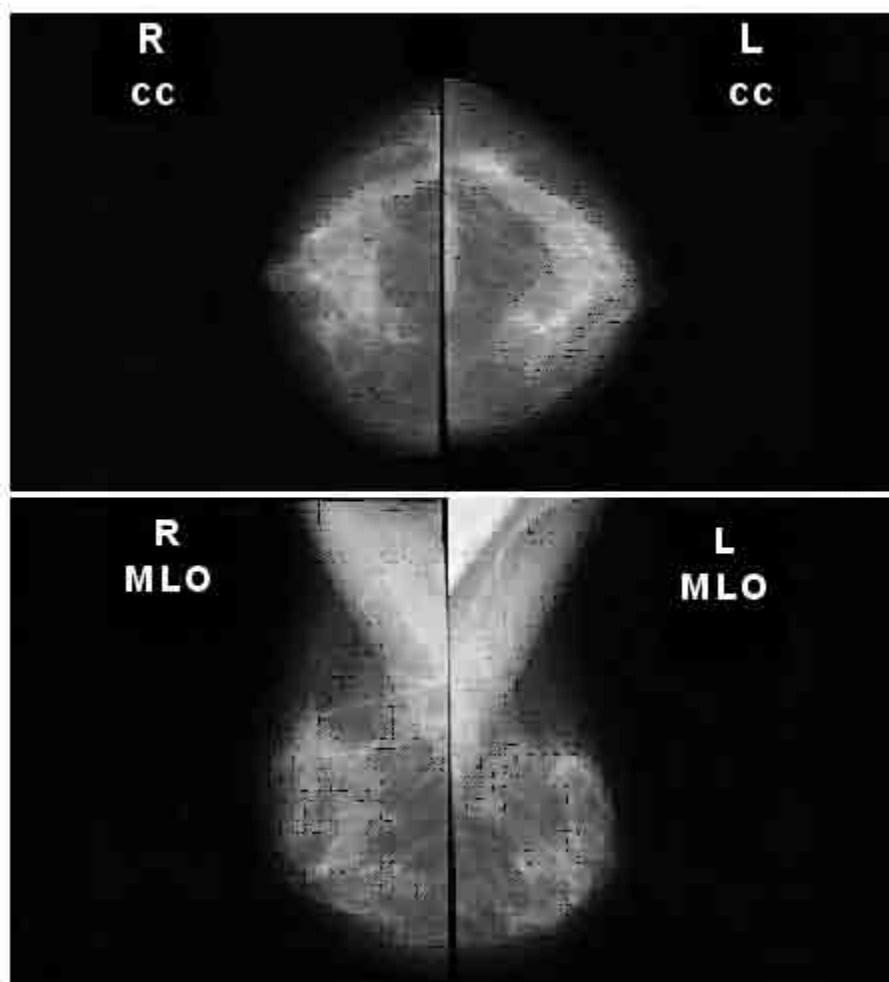


**Figura 1–** Classificação 1 da densidade mamográfica segundo Colégio Americano de Radiologia - Mama quase inteiramente lipossubstituída

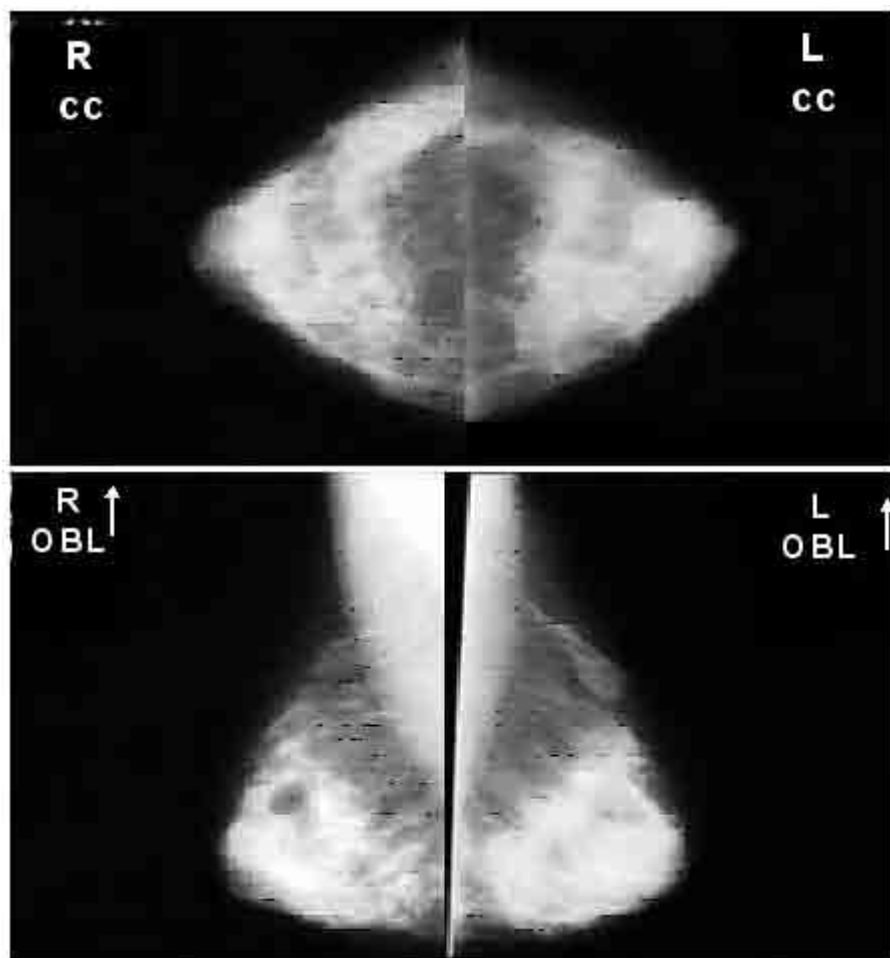




**Figura 2** – Classificação 2 da densidade mamográfica segundo Colégio Americano de Radiologia – Mama com densidade fibroglandular difusa (Mama moderadamente densa)



**Figura 3** – Classificação 3 da densidade mamográfica segundo Colégio Americano de Radiologia - Mama heterogeneamente densa



**Figura 4** – Classificação 4 da densidade mamográfica segundo Colégio Americano de Radiologia – Mama extremamente densa

## *Análise Estatística*

A partir dos dados foram geradas tabelas principais descrevendo as pacientes segundo as características pessoais. Na comparação dos GR e GC com relação as variáveis idade e tempo de menopausa foi utilizado o teste *t* de *Student* e com relação à idade da menopausa, paridade, amamentação e índice de massa corpórea, o teste de Wilcoxon Mann-Witney. Na comparação entre os momentos, inicial e final, a análise estatística utilizada foi o teste não paramétrico de Wilcoxon Mann-Witney. Foi utilizado o teste de concordância para comparação entre os métodos de interpretação da densidade mamográficas (qualitativo e quantitativo). Em todas as análises efetuadas os resultados estatísticos foram considerado significativos quando  $p < 0,05$ , onde  $p$  é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância, usando SPS 10 software.

## *Resultados*

Baseado nas características clínicas iniciais, as usuárias de 60mg de Raloxifeno (GR) e as mulheres pertencentes ao grupo controle (GC), foram comparadas estatisticamente e são mostradas na Tabela 1. Observa-se que todas as variáveis analisadas em ambos grupos foram homogêneas. Verificou-se que os grupos foram homogêneos para a maior parte das variáveis estudadas, não apresentando diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ). Apenas, observou-se que as pacientes pertencentes ao grupo controle apresentavam maior índice de massa corpórea (IMC), inicial e final, comparativamente ao grupo tratado com o raloxifeno, porém sendo classificadas como sobrepeso em média

( $IMC \leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$ ) (Tabela 1). Na comparação pelo teste de proporção simples, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à amamentação, antecedente familiar de câncer de mama, uso prévio de terapia hormonal e tabagismo (Tabela 2).

Correlacionando a densidade mamográfica inicial pelos métodos qualitativo e quantitativo, houve correlação negativa com a idade nas duas classificações em ambos grupos ( $p < 0,05$ ). Apenas na avaliação quantitativa observou-se correlação negativa com o índice de massa corpórea inicial entre as pacientes pertencentes ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Quanto a demais variáveis analisadas como tempo de menopausa, paridade e amamentação não obtiveram correlação significativa.

Ao final do seguimento de seis meses não foi observada alteração na densidade mamográfica das mulheres estudadas em ambos grupos, tanto pelo método qualitativo (subjetivo) como pelo método quantitativo (objetivo) (Tabela 3).

Analisando a variação da densidade mamográfica segundo o CAR (qualitativa) notou-se que a densidade mamográfica manteve-se ao longo do estudo em 38 pacientes em ambos os grupos. Notou-se diminuição da densidade mamográfica em uma paciente de 4 para 3 e uma de 3 para 2 no grupo do Raloxifeno e de uma paciente de 3 para 2 e uma paciente de 2 para 1 no grupo controle (Tabela 4).

Analisando a variação da densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens (quantitativa) notou-se que em 30 pacientes do grupo do Raloxifeno e em 27 pacientes do grupo controle a densidade mamográfica se manteve após seis meses. Observou-se que a densidade mamográfica diminuiu em cinco pacientes de 3 para 2 e em uma paciente de 2 para 1, aumentou em duas pacientes de 1 para 2 e de 2 para 3 no

grupo do Raloxifeno. Em contrapartida, notou-se que a densidade mamográfica diminuiu de 4 para 3 em duas mulheres, de 3 para 2 em quatro mulheres e de 2 para 1 em duas mulheres e o aumento da densidade mamográfica foi observado em duas mulheres de 1 para 2 e de três mulheres de 2 para 3 pertencentes ao grupo controle (Tabela 5).

Analizando a concordância entre a classificação da densidade mamográfica segundo os métodos qualitativo e quantitativo, obteve-se concordância estatística entre os métodos empregados (Tabela 6).

Nos seis meses de seguimento não foram observados casos de câncer de mama entre as 80 pacientes estudadas.

**Tabela 1** - Comparação das características clínicas iniciais entre as pacientes em menopausa usuárias do Raloxifeno (GR) (n=40) e mulheres pertencentes ao grupo controle (GC) (n=40) (valores médios  $\pm$  desvios padrão)

Variáveis	GR Tratado	GC Controle	Estatística*	Comentário
Idade (anos)	61,00 $\pm$ 6,62	61,15 $\pm$ 6,49	t=0,102 ; p= 0,919	GR = GC
Idade da Menopausa (anos)	47,42 $\pm$ 5,49	47,92 $\pm$ 4,69	u=792 ; p=0,938	GR = GC
Tempo de Menopausa (anos)	13,58 $\pm$ 6,88	13,15 $\pm$ 7,50	t= -0,264 ; p=0,792	GR = GC
Paridade (nº de filhos)	3,18 $\pm$ 2,42	3,33 $\pm$ 1,68	u=700 ; p=0,420	GR = GC
Amamentação (anos)	2,71 $\pm$ 4,11	1,59 $\pm$ 1,62	u=777,5 ; p=0,823	GR = GC
IMC inicial Kg/m <sup>2</sup>	25,35 $\pm$ 4,23	28,52 $\pm$ 5,07	u=518 ; p=0,007	GR > GC
IMC final Kg/m <sup>2</sup>	25,49 $\pm$ 4,33	28,63 $\pm$ 5,36	u=528 ; p=0,009	GR < GC

IMC, índice de massa corpórea.

\* t : Valor da estatística teste t de Student

u : Valor da estatística teste de Wilcoxon

**Tabela 2 -** Comparação das características clínicas iniciais entre as pacientes em menopausa usuárias do Raloxifeno (GR) (n=40) e mulheres pertencentes ao grupo controle (GC) (n=40) pelo teste de proporção simples.

<b>Variável</b>	<b>GR Tratado</b>	<b>GC Controle</b>	<b>* <math>\chi^2</math></b>	<b>* p</b>	<b>Comentário</b>
Amamentação (%)	75,0	85,0	1,250	0,264	GR = GC
AF CA Mama (%)	17,5	17,5	0,000	1,000	GR = GC
TRH (%)	42,5	45,0	0,510	0,822	GR = GC
Tabagismo (%)	12,5	10,0	0,125	0,723	GR = GC

AF, antecedente familiar; CA, câncer; TH, terapia hormonal.

\* Teste de proporção simples



**Tabela 3** – Comparação da classificação da densidade mamográfica (DM) pelo método qualitativo – BI-RADS (1, 2, 3, 4) e pelo método quantitativo – digitalização de imagens (1, 2, 3, 4), entre as mulheres em menopausa, usuárias de Raloxifeno (GR) (n=40) e as mulheres pertencentes ao grupo controle (GC) (n=40).

Variável	Grupo	Mediana (CAR)	Estatística *	Comentário
DM Qualitativa inicial	GR	2	p = 0,297	GR = GC
	GC	2	h = 700,00	
DM Qualitativa final	GR	2	p = 0,313	GR = GC
	GC	2	h = 703,50	
DM Quantitativa inicial	GR	3	p = 0,580	GR = GC
	GC	2	h = 747,00	
DM Quantitativa final	GR	2	p = 0,577	GR = GC
	GC	2	h = 747,00	

**Tabela 4** – Classificação do Colégio Americano de Radiologia do padrão da Densidade mamográfica (avaliação qualitativa) ao final do estudo. A tabela indica o número de pacientes com variação na classificação a partir da mamografia inicial, nos dois grupos.

Grupos Comentário**	Variação na Classificação do CAR							Estatística*	
	4→3	3→2	2→1	0**	1→2	2→3	3→4		
Raloxifeno	1	1	0	38	0	0	0	u = 779,00 p = 0,824	Inicial = Final
Controle	0	1	1	38	0	0	0	u = 771,50 p = 0,764	Inicial = Final

\* Teste de Wilcoxon

\*\* Sem variação entre laudo inicial e o final

**Tabela 5** – Comparação da classificação da densidade mamográfica por digitalização de imagem (avaliação quantitativa) 1, 2, 3, 4, ao final do estudo. A tabela indica o número de pacientes com variação na classificação à partir da mamografia inicial, nos dois grupos.

Grupos Comentário**	Variação na Classificação do CAR							Estatística*	
	4→3	3→2	2→1	0**	1→2	2→3	3→4		
Raloxifeno	0	5	1	30	2	2	0	u = 757,00 p = 0,648	Inicial = Final
Controle	2	4	2	27	2	3	0	u = 765,50 p = 0,721	Inicial = Final

\* Teste de Wilcoxon

\*\* Sem variação entre laudo inicial e o final

**Tabela 6** – Concordância entre a classificação da densidade mamográfica segundo o Colégio Americano de Radiologia (1, 2, 3, 4) (avaliação qualitativa) e a classificação da densidade mamográfica segundo a digitalização das imagens (avaliação quantitativa), nos momentos inicial e final.

<b>Momento</b>	<b>Estatística*</b>	<b>Comentário</b>
Inicial	K = 0,230 P = 0,003	Sofrível
Final	K = 0,246 P = 0,002	Sofrível

\* Interpretação do Kappa para (concordância)

< 0,0 = Ruim

0,21 – 0,40 = Sofrível

0,41 – 0,60 = Regular

0,61 – 0,80 = Boa

0,81 – 0,99 = Ótima

1,00 = Perfeita

O câncer de mama é um dos maiores problemas da saúde pública no mundo todo pela elevada incidência e o aumento da mortalidade. O papel do estrogênio na patogênese do câncer de mama é bem reconhecido. O desenvolvimento de compostos que antagonizam a ação do estrogênio no tecido mamário representa um avanço na quimioprevenção do câncer de mama. Os SERMs são compostos esteróides com efeito estrogênico em alguns tecidos como osso e sistema cardiovascular e antiestrogênico na mama<sup>(12)</sup>. Escande et al., por meio de estudos experimentais, demonstraram que o raloxifeno é um antagonista seletivo dos receptores estrogênicos alfa, presentes no tecido mamário<sup>(23)</sup>. Em 2006, o estudo STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*), envolveu 20.168 mulheres de alto risco para o câncer de mama, 58 anos em média, com seguimento de aproximadamente cinco anos, sob dois tipos de terapias, o raloxifeno e o tamoxifeno, com o objetivo de avaliar a incidência do câncer de mama e o risco de efeitos adversos. Houve registro de 167 casos de câncer de mama nas usuárias de raloxifeno e 163 sob tamoxifeno não havendo diferença significativa entre elas, demonstrando efetividade de ambos medicamentos em reduzir a incidência de câncer de mama não invasivo. A superioridade do raloxifeno deu-se na menor incidência de embolia pulmonar, câncer de endométrio e catarata<sup>(13)</sup>.

O aumento da densidade mamária é um forte preditor da incidência de câncer de mama e a variação da porcentagem do tecido mamário denso na mamografia é influenciada pelos fatores genéticos<sup>(24)</sup>. Na presente pesquisa, após seis meses de terapia com raloxifeno nas 40 mulheres estudadas, não se observou alteração na densidade mamográfica em ambos os métodos empregados, qualitativo e quantitativo.

Esses resultados estão em concordância com outros autores<sup>(24,25,26,3)</sup>. O tempo de duração de seis meses desta pesquisa baseou-se nos dados de literatura que mostram alteração da densidade mamográfica logo no primeiro mês de terapia hormonal convencional e mantém-se estável no decorrer do uso<sup>(25)</sup>. Contudo pouco se sabe se o comportamento da densidade mamográfica com o raloxifeno, por um certo espaço de tempo apresenta os mesmos resultados.

Devido a possibilidade do raloxifeno não aumentar a densidade mamográfica, a utilização deste medicamento para prevenção e tratamento da osteoporose, além de diminuir a incidência de câncer de mama parece não interferir na detecção de novos casos diagnosticados pela mamografia<sup>(3,26,10,27)</sup>. Freedman et al.<sup>(24)</sup>, em estudo multicêntrico, duplo cego, placebo-controlado, avaliaram a influência de do raloxifeno e da terapia hormonal sobre a densidade mamográfica em 168 mulheres na pós-menopausa. As pacientes foram randomizadas em quatro grupos: raloxifeno 60 mg ou 150 mg/dia, estrogênio eqüinos conjugados (EEC) 0,625 mg/dia ou placebo. A mensuração da densidade mamográfica foi pela análise quantitativa computadorizada, sendo avaliada somente incidência crânio-caudal. Demonstrou-se que após dois anos de seguimento, as alterações na densidade mamográfica foi superior no grupo sob EEC (+1,2%) comparativamente aos grupos placebo (-1,3%), raloxifeno 60 mg (-1,5%) e 150 mg (-1,7%). Considerando-se a porcentagem de paciente em cada grupo que experimentaram mudanças na densidade mamária, notou-se 11,1% sob placebo, 6,7% sob raloxifeno 60mg e 9,5% sob 150mg e 30,6% sob EEC. Os autores concluem que o raloxifeno não aumentou a densidade mamária e conseqüentemente não diminuiu a sensibilidade mamográfica.

Christodoulakos et al.<sup>(26)</sup> avaliaram a densidade mamográfica em 131 mulheres na pós-menopausa usuárias de raloxifeno 60 mg/dia, tibolona 2,5 mg/dia e pacientes pertencentes ao grupo controle. Após período de seguimento de 12 meses não foi observada diferença entre os grupos. Entre as usuárias de raloxifeno houve manutenção da densidade mamária em 75% das mulheres e diminuição em 19%. Jackson et al.<sup>(25)</sup>, estudaram 280 mulheres na pós-menopausa com osteopenia e osteoporose, recebendo raloxifeno 60 mg/dia ou EEC 0,625mg associado a MPA 2,5 mg continuamente. Após 12 meses foi demonstrado aumento de densidade mamográfica em apenas uma mulher usando raloxifeno (0,9%) e em 23 usuárias de EEC/MPA (27,4%) e mastalgia em 22% e 77%, respectivamente. Lasco et al.<sup>(3)</sup>, avaliaram a densidade mamográfica por 24 meses em 50 mulheres utilizando 60 mg/dia de raloxifeno e 20 mulheres pertencentes ao grupo controle. Demonstraram que no grupo do raloxifeno houve atenuação do traço gráfico com redução das áreas com menor e maior quantidade de tecido glandular. Além disso, notaram aumento da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e diminuição do fator de crescimento *insulina-like* (IGF-1). Com isso, os autores acreditam que ocorra redução na ação do estrogênio circulante nos tecidos periféricos, além de possivelmente diminuir a proliferação celular.

O sucesso da mamografia no rastreamento do câncer de mama depende da precisão e da reprodutibilidade de sua interpretação. Como qualquer outro resultado subjetivo sofre variação inter-observadores, havendo graus variáveis de discordância entre radiologistas. As possíveis razões para algumas variações são: diferença na percepção visual nos critérios diagnósticos e na variação do limiar de percepção dos examinadores<sup>(28)</sup>. Christodoulakos et al. encontraram discrepância entre os radiologistas

em 9,2%(26) e Nahás et al., 49% (9). Na tentativa de reduzir a discordância na interpretação da densidade mamográfica, empregou-se neste estudo dois métodos de avaliação, um qualitativo tradicional, porém subjetivo e outro quantitativo, objetivo. Embora se tenha encontrado concordância entre os dois métodos utilizados, a digitalização de imagens ou a mamografia digital possibilita a manipulação das imagens, elimina problema de armazenamento de filmes, facilita aplicação de exames prévios, possibilita a telecomunicação de mamogramas, torna mais eficiente a biópsia mamária e melhora a performance na interpretação da mama densa (29,30).

Em conclusão, o tratamento com raloxifeno por seis meses não alterou a densidade mamográfica analisada de forma qualitativa (subjetiva) e de forma quantitativa (objetiva) em mulheres na pós-menopausa, havendo concordância entre os métodos empregados.



## *Referências Bibliográficas*

## *Referências Bibliográficas.*

1. Pasqualini JR, Paris J, Sitruk-Ware R, Chetrite G, Botella J. Progestins and breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 1998; 65: 225-35.
2. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA. 1995; 273: 149-54.
3. Lasco A, Gaudie A, Morini E, Morabito N, Wicita-Mauro C, Catalano A, et al. Effect of long-term treatment with raloxifene on mammary density in postmenopausal women. The Journal of the North American Menopause Society. Menopause. 2006;13:1-6.
4. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347:886-94.
5. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent. 2005; 14:1052-9.
6. Li H, Giger ML, Olopade OI, Margolis A, Lan L, Chinander MR. Computerized texture analysis of mammographic parenchymal patterns of digitized mammograms. Acad Radiol. 2005; 12:863-73.
7. Thurfjell EL. Breast density and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2002;

347:866.

8. Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti DL, Quale C, Rosenberg RD, Cutter G, et al. Physician Predictors of Mammographic Accuracy. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:358-367.
9. Nahás Neto J, De Luca LA, Griva BL, Morceli J, Petri Nahás EA, Moriguchi SM, et al. Evaluation of mammographic density and (99m)Tc-sestamibi scintimammographic uptake in postmenopausal women on hormone replacement therapy. Maturitas. 2006; 53: 97-106.
10. Escande A, Pillon A, Servant N, Cravedi JP, Lanea F, Muhn P, et al. Evaluation of ligand selectivity using, reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta. Biochem Pharmacol 2006; 71:1459-69.
11. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued Breast Cancer Risk Reduction in Postmenopausal Women Treated with Raloxifene: 4 – years results from the MORE trial. Breast Cancer Res Treat. 2001; 65:125-34.
12. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch Damon, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene (CORE). J Natl Cancer Inst. 2004; 96:1751-61.
13. Vogel GV, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA. 2006; 295: 2727-41.
14. Barret-Connor, Mosca L, Collins P. Effects of Raloxifene on cardiovascular Events and

- Câncer in Postmenopausal Women (RUTH). N Engl J Med. 2006; 355:125-137.
- 15.WHO. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. In: World Health Organization. Geneva: WHO/FAO (Reposts of WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases), 2002.
- 16.Breast Imaging Reporting and Data System- BIRADSTM. [homepage on the Internet]. 3<sup>th</sup> ed. Reston: American College of Radiology; 1998 [cited 2001 Mar]. Available from: <http://www.imagenologia.com.br/birads>.
- 17.González RC, Woods RE. Digital Image Processing. 3<sup>rd</sup> ed. Reading: Addison-Wesley; 1992.
- 18.Pratt WK. Digital Image Processing. New York: A Wiley-Interscience Publication; 1991.
- 19.Wang XH. Automated assessment of the composition of breast tissue revealed on tissue – thickness-corrected mammograph. AJR 2003; 180:257-62.
- 20.Santos VT, Schiabel H, Góes CE. A Segmentation Technique to Detect Masses in Dense Breast Digitized Mammograms. J Dig Imag. 2000; 15 Suppl 1: 210-3.
- 21.Patrocínio AC. Classificador automático de achados mamográficos em imagens digitais de mamas densas utilizando técnicas híbridas [tese]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2004.
- 22.Escarpinati MC, Schiabel H, Goes CE. Interpretação de imagens digitais visando ao processamento em mamografia. In: XIII Congresso Argentino de Bioingeniería; 2001 set 26-29; Taffe Del Valle, Tucuman (ARG); 2001.
- 23.Khalkhali I, Nasser K, Phillips JJ, Miller JH, Cutrone JA, Jackson B, et al. Observer agreement of mammographic interpretation. Breast 1996b; 2: 181-6.

24. Freedman M, Martin JS. Digitized Mammography: a clinical trial of Postmenopausal Women Randomly Assigned to Receive Raloxifene, estrogen, or placebo. J Natl Cancer Inst. 2001; 93:51-56.
25. Jackson, Valerie P. MD, San Martin, Javier A. MD, Secrest, Roberta JPhD, Mc Nabb, Michelle MS, Carranza-Lira, Sebastian MD, Figuerosa-Casas, Pedro MD, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. Am J of Obstet and Gynecol. 2003; 188:389-394
26. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KP, Kelekis DA, Creatsass GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. Menopause. 2002; 9:110-6.
27. WHI-Women's Health Initiative Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. JAMA. 2002;17:321-33.
28. Gram IT, Bremnes Y, Ursin G, Maskarinec G, B Justam N, Lund E, et al. Percentage density, Wolfe's and Tabar's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. Breast Cancer Res. 2005; 7: R854-61.
29. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast – Cancer Screening. N Engl J Med. 2006; 354: 765-7.
30. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal HRT. Contemporary OB/GYN Archive 2002;1-11. Maturitas 2002; 41: 171-5.

## 4. Conclusões

- 1) densidade mamográfica analisada de forma qualitativa (subjetiva) em mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com Raloxifeno não se alterou.
- 2) A densidade mamográfica analisada de forma quantitativa (objetiva) em mulheres na pós-menopausa submetida ao tratamento com Raloxifeno não se alterou.
- 3) Houve concordância da densidade mamográfica pelas análises qualitativa e quantitativa.

## *5. Referências Bibliográficas*

1. Pinto-Neto AM, Paiva LHS, Fonsechi-Carvason GA. Epidemiologia do climatério. In: Fernandes CE, editor. Menopausa: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Segmento. 2003. p.21-30.
2. Organização Mundial da Saúde. Report of a World Health Statistics. Geneva: WHO. 1989.
3. Blümel JE, Chedrani P, Calle A. Age at Menopause in Latin America. Menopause. 2006, 13: 706-12.
4. Schilienger JL, Pradignac A. Relations entre poids et ménopause. Rev Fr Gynécol Obstét. 1993; 88: 291-5.
5. Adashi EY. The climateric ovary as a functional gonadotrofin-driven androgen-producing gland. Fertil Steril. 1994; 62:20-7.
6. Jaffe RB. The menopause and perimenopausal period. In: Yen S, Jaffe RB. Reproductive endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company. 1991;14:406-23.
7. Haagensen CD. Anatomia da glândula mamária. Doenças da Mama. São Paulo: Roca. 1989. 1:1-47.
8. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. Am J Roentgenol. 1976; 126:1130-9.
9. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 643-9.

10. Henson DE, Tarone RE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer*. 1993; 71: 2154-6.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2002. Rio de Janeiro. 2002.
12. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding Breast Risk – Where do we stand in 2005? [Review] [107 refs]. *J Cell Mol Med*. 2005;9(1):208-21.
13. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344:276-85.
14. Lécuru F, Laforest H, Darles C, Taurelle R. Does hormone replacement therapy increase the risk of breast cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995; 62: 159-66.
15. Coldham NG, James VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Câncer*. 1990; 45: 174-8.
16. Nazário ACP, Lima GR, Simões MJ, Novo NF. Cinética celular do lóbulo mamário humano, durante a fase proliferativa e secretora do ciclo menstrual. *Rev Bras Mastol*. 1994; 4: 5-10.
17. Maranhão N, Costa I, Nascimento RCG, Virgolino VNAC. Alterações mamográficas na terapia de reposição hormonal. *Saúde Feminina* 1998; 1:30-3.
18. Pasqualini JR, Paris J, Sitruk-Ware R, Chetrite G, Botella J. Progestins and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998; 65: 225-35.
19. Bassett LW, Gold RH. The evolution of mammography. *Am J Roentgenol*. 1988; 150:



493-8.

20. Gold RH. The evolution mammography. *Radiol Clin North Am.* 1992; 30:1-19.
21. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast – Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2006; 354: 765-7.
22. Kopans BD. Rastreamento do câncer de mama. In: *Imagem da mama.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2000a; 4:55-100.
23. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA.* 1995;273: 149-54.
24. Garne JP, Aspergen K, Balldin G, Ranstam J. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma: trends in Malmö, Sweden 1961-1992. *Cancer.* 1997; 79:69-74.
25. Huston SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol.* 1985;38:281-7.
26. Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:549-56.
27. Wolfe JN. Mammography: ducts as a sole indicator of breast carcinoma. *Radiology.* 1967;89:206.
28. VanGils CH, Hendriks JHCL, Otten JDM, Holland R, Verbeek ALM. Parity and mammographic breast density in relation to the breast cancer risk: indication of interaction. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9:105-11.

29. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Lee Han H, Lockwood GA. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. *Eur J Cancer Prev.* 2000;9:15-9.
30. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:886-94.
- 31.
32. Guo YP, Martin LJ, Hanna W, Baner JD, Miller N, Fishell E, et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:243-8.
33. Byrne C, Shairer C, Brinton LA, Wolfe J, Parekh N, Salane M et al. Effects of mammographic density and benign breast disease on breast cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2002;12:103-10.
34. Thurfjell EL. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347(12):866.
35. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent.* 2005; 14:1052-9.
36. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res.* 2006; 66(3):1866-72.

37. Khalkhali I, Mena IG, Jouanne E, Diggles LE, Venegas RJ, Block J, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*. 1994;178:491-7.
38. Lima MCL, Cunha DC, Etchebeher ECSC, Halbe HW, Miguel EO, Ramos CD, et al. Mamocintilografia com sestamibi-99mTc no diagnóstico de lesões da mama. *Rev Bras Mastol*. 2000;1:3-9.
39. Sickles EA. Auditing your practice. RSNA Syllabus categorical course in breast imaging 1995;81-91.
40. Kopans BD. Relatório da imagenologia mamária: manejo de dados, mamografia falso-negativa e revisão. In: *Imagem da mama*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2000b; 24:761-96.
41. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:781-5.
42. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Day N, Luben R. Mammographic parenchymal patterns and mode detection: implications for the breast screening programme. *J Med Screen* 1998;5:207-12.
43. Escande A, Pillon A, Servant N, Cravedi JP, Lanea F, Muhn P, et al. Evaluation of ligand selectivity using, reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta. *Biochem Pharmacol* 2006; 71:1459-69.
44. Dodge JA, Lugar CW, Cho S, Short LL, Sato M, Yang NN, et al. Evaluation of the Major Metabolites of Raloxifene as Modulators of Tissue Selectivity. *J Steroid Biochem Molec Biol*. 1997;61:97-106

45. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol*. 1995; 9:659-669.
46. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued Breast Cancer Risk Reduction in Postmenopausal Women Treated with Raloxifene: 4 – years results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 65:125-34.
47. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch Damon, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene (CORE). *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1751-61.
48. Vogel GV, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA*. 2006; 295: 2727-41.
49. Barret-Connor, Mosca L, Collins P. Effects of Raloxifene on cardiovascular Events and Cancer in Postmenopausal Women (RUTH). *N Engl J Med*. 2006; 355:125-137
50. Freedman M, Martin JS. Digitized Mammography: a clinical trial of Postmenopausal Women Randomly Assigned to Receive Raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst*. vol 93, n° 1, jan 3, 2001.
51. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KP, Kelekis DA, Creatas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause*. 2002;9:110-6.
52. Cyrlak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing

## 6. *Anexos*

### Anexo 1

#### Protocolo Evista

Nome:

RG Unesp:

RG Consultório:

Telefone:

Idade (anos):

Menopausa (anos):

Antecedentes Obstétricos: G P A C

TH ( ) Não ( ) Sim Por Quanto Tempo (anos):

Terapêutica Osteoporose ( ) Não ( ) Sim Por Quanto Tempo (anos):

Qual:

Amamentação (anos): ( ) Não ( ) Sim Por Quanto Tempo (anos):

Antecedentes Familiares Doenças Cardio – Vasculares ( ) Sim ( ) Não

Quem:

Antecedentes Familiares Câncer de Mama ( ) Sim ( ) Não

Quem:

Antecedentes Osteoporose ( ) Sim ( ) Não

Quem:

Tabagismo ( ) Sim ( ) Não

Quanto:

Fratura ( ) Sim ( ) Não

Onde: Quando:

Dor Lombar ( ) Sim ( ) Não

Peso: Altura: IMC: PA:

#### Exames Subsidiários Iniciais

Colesterol Total: Triglicerídeos: LDL: HDL:

Glicemia Jejum: T4: Anti-TPO:

TGO: TGP: BD: BI:

Citologia Vagina (Parede Vaginal Lateral Direita e Esquerda):

Denidade Mamária (BI – RADS – 2003)

Densitometria Óssea (Coluna Lombar e/ou Fêmur)

Raios X Coluna Lombar (AP + Perfil):

Diagnóstico inicial:

Data início:

Adversidades

- Suspensão Medicamento                      (   ) Sim                      (   ) Não

Porque:

Retorno 6 meses:

Efeito Colateral              (   ) Sim              (   ) Não

Quais:

Peso:                      Altura:                      IMC:                      PA:

Citologia Vagina

Densidade Mamária

Colesterol Total:              Triglicerídeos:              LDL:              HDL:

Glicemia Jejum:              PCR:

Diagnóstico:

**Anexo 2**





Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 13.818-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail: secretaria\_cappellup@fmb.unesp.br



Registro no Ministério da Saúde em 30 de  
abr/98 sob nº 1087

Botucatu, 08 de novembro de 2.004

Of. 548/2004-CEP  
MACAH/ase

*Ilustríssima Senhora  
Prof. Dr. Jorge Nahas Neto  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezado Dr. Jorge,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Protocolo de Pesquisa intitulado  
"Efeito do raloxifeno na densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa", de autoria  
de Cristiane Donida Silvério, orientada por Vossa Senhoria, com co-orientação da Profª Drª  
Eliana Aguiar Petri Nahas, recebeu do relator parecer favorável, aprovada em reunião de 08  
de novembro de 2.004.*

*OBS: Situação do Projeto: APROVADO.*

*Atenciosamente,*

  
*Alberto Santos Cappelluppi  
Secretário do CEP*