

## **DENSIDADE MAMOGRÁFICA E O RISCO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES APÓS A MENOPAUSA**

Francisco Edson Oliveira da Silva<sup>1</sup>

Eduardo Henrique de Moura Ramos<sup>2</sup>

1. Acadêmico do 12º semestre do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) - João Pessoa/PB.
2. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da UFPB - João Pessoa/PB; orientador.

## **RESUMO**

Objetivo: averiguar a produção científica acerca da densidade mamográfica e o risco de câncer de mama de mulheres após a menopausa. Materiais e Métodos: Trata-se de uma revisão da literatura, realizada na Biblioteca na Universidade da Paraíba e no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos bancos de dados da Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e da Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para viabilizar a coleta dos dados, os descritores utilizados foram: “densidade”, “mama” e “menopausa”. Resultados e Discussão: Foram verificadas 18 publicações acerca da temática em questão. Através do estudo evidenciou-se que existem questões sobre a influência da idade e se a densidade mamográfica pré ou após a menopausa é mais preditiva de risco para o câncer de mama. Acredita-se que o padrão mamográfico seja multifatorial. Idade, história reprodutiva, situação hormonal, constituição corporal e fatores genéticos. Considerações Finais: Trata-se de um tema merecedor de novas investigações, sendo necessário que os pesquisadores desenvolvam pesquisas no cenário nacional e internacional para que se avance no debate e no levantamento das questões referentes ao tema, contribuindo, dessa forma, para a divulgação das informações aqui abordadas.

## **ABSTRACT**

Objective: to investigate the scientific production about mammographic density and the risk of breast cancer in postmenopausal women. Materials and Methods: This is a review of the literature, conducted in the Library at the University of Paraíba and the Virtual Health Library website (VHL), in the Latin American and Caribbean Literature databases on Health Sciences Information (LILACS) and the Scientific Electronic Library Online (SciELO). To make the data viable, the descriptors used were: "density", "breast" and "menopause". Results and Discussion: There were 18 publications on the topic in question. Through the study it was evidenced that there are questions about the influence of age and whether the mammographic density pre or post menopause is more predictive of risk for breast cancer. It is believed that the mammographic pattern is multifactorial. Age, reproductive history, hormonal status, body constitution and genetic factors. Final Considerations: It is a topic worthy of new research, and it is necessary that researchers develop research in the national and international scenario to advance in the debate and in the survey of the issues related to the subject, thus contributing to the dissemination of the Information discussed here.

## INTRODUÇÃO

A composição da mama apresenta-se por uma quantidade variável de tecidos adiposo, conjuntivo e epitelial, que vão compor a sua densidade radiológica. Logo, o aspecto radiográfico da mama varia entre as mulheres conforme a sua composição por gordura, estroma e epitélio tecidual, que possuem diferentes propriedades de atenuação radiográfica (MACCHETTI; MARANA, 2007).

Como resultado da composição histológica da mama, verificam-se duas densidades na mamografia, que é densidade de gordura, refletindo na quantidade de tecido adiposo e a densidade de água, que corresponde ao conteúdo de tecidos conjuntivo e glandular da mama. A densidade de gordura é evidenciada à mamografia pela hipertransparência e radiolucência, enquanto a densidade de água é evidenciada pela hipotransparência. A formação da imagem radiológica da mama resulta da superposição destes tecidos, visualizados à mamografia pelas diferentes densidades (MACCHETTI; MARANA, 2007).

Ressaltam-se, assim, vários métodos propostos para avaliação da densidade mamográfica, sendo estes utilizados, com a finalidade de atentar o clínico para possíveis dificuldades no diagnóstico da afecção mamária. Baseado na proporção dos tecidos que compõem a mama, *John Wolfe* descreveu a associação de mamas com um padrão mamográfico de alta densidade (N1, mama gordurosa normal; P1 e P2, ductos proeminentes ocupando menos que 25% e entre 25 e 75% da mama, respectivamente; Dy, mama displásica, com extensa região de densidade mamográfica) (WOLFE, 1976). Outro, mais recente e vastamente utilizado na prática clínica, é a classificação do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) do Colégio Americano de Radiologia, esta foi inicialmente composta por quatro categorias descritivas de composição mamária (quase totalmente gordurosa, densidade fibroglandular, heterogeneamente densa e extremamente densa), em sua quarta edição, integrou a abordagem quantitativa com a divisão em quartis da composição percentual por tecido glandular na mama. Apesar de esta última versão implicar em alguma subjetividade, ela apresenta a vantagem de ser rotineiramente empregada em laudos mamográficos, o que facilita sua aplicação em estudos epidemiológicos (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003; BALLEYGUIER et al., 2007).

Assim, no momento da interpretação mamográfica a densidade das mamas é de grande relevância, visto que pode ser fator limitador no diagnóstico da afecção mamária, pois a maioria dos nódulos tumorais apresenta densidade semelhante à da água, confundindo-se com tecido fibroglandular, sendo, portanto, de melhor identificação em mamas gordurosas. É notório enfatizar que tal densidade sofre modificações em função da idade, estado menopausal, paridade, altura, peso corpóreo, índice de massa corporal e uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Possíveis associações com o estado nutricional, prática de exercícios, tabagismo, alcoolismo e história familiar de câncer de mama foram relatadas (SIQUEIRA et al., 2004).

Dessa forma, no menacme, o estradiol estimula o desenvolvimento do epitélio ductal e a progesterona, a diferenciação do mesmo, ambos proporcionando um aumento da atividade mitótica nas células colunares (NELSON, 2008). Após a menopausa, ocorre progressivamente diminuição numérica e volumétrica do epitélio glandular e do tecido acinolobular, porém não uniforme. Tornam-se atróficos e são substituídos por tecido adiposo (Nelson, 2008). Entretanto, essa involução mamária não é padrão a todas as mulheres. Algumas ainda mantêm padrão mamográfico denso, ou seja, predomínio de tecido fibroglandular. Sabe-se que a mama densa é importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer nessa glândula e que, algumas variações em genes metabólicos podem explicar diferenças individuais na densidade mamográfica.

Diante do exposto, verificando as modificações que podem ocorrer na densidade mamográfica em função dos fatores de risco associados, torna-se importante conhecer a densidade mamográfica em mulheres após a menopausa, buscando-se medidas que possam minimizar as consequências dessas modificações. Assim, considerando a relevância da temática para área da saúde, bem como o quantitativo incipiente de publicações acerca dessa temática, emerge o interesse em desenvolver esse estudo, que tem como fio condutor o seguinte questionamento: Qual a caracterização da produção científica acerca da densidade mamográfica de mulheres após a menopausa? Quais as medidas que podem minimizar as consequências das modificações mamárias após a menopausa?

Com base em tal entendimento, este estudo objetiva averiguar a produção científica acerca da densidade mamográfica e o risco de câncer de mama de mulheres após a menopausa.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se uma revisão da literatura consubstanciada na literatura pertinente a temática, no qual realizou-se uma consulta a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Federal da Paraíba– campus de João Pessoa e por artigos científicos selecionados através de busca no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos bancos de dados da Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), da Scientific Electronic Library Online (SciELO). A coleta de dados foi realizada entre agosto e novembro de 2016.

A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “densidade”, “mama”, “câncer” e “menopausa”. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram publicações que contemplassem aspectos relativos ao tema em questão. Foram excluídos os editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, relatos de experiência, publicações duplicadas, assim como estudos que não abordassem temática relevante aos objetivos da revisão. Logo em seguida, buscou-se estudar e compreender as medidas que podem minimizar as consequências das modificações mamárias após a menopausa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram verificadas 18 publicações acerca da temática em questão. Através do estudo evidenciou-se que existem questões sobre a influência da idade e da densidade mamográfica pré ou após a menopausa, relacionando se esta é mais preditiva para o risco de câncer de mama.

Vacek et al. (2004) avaliaram prospectivamente 61.844 mulheres com a finalidade de averiguar o risco de câncer, de acordo com os diferentes padrões mamográficos do ACR-BIRADS®. Investigaram também características clínicas possivelmente relacionadas ao padrão mamográfico, como situação menopausal, índice de massa corpórea (IMC), nuliparidade, idade no primeiro parto a termo e antecedente familiar de câncer.

Observou-se, no estudo supracitado, que a maioria das mulheres com mamas lipossustituídas encontrava-se após a menopausa e apresentava IMC elevado. Nulíparas ou aquelas com primeiro parto após os 30 anos apresentavam, significativamente, mamas mais densas. Verificaram também, que o câncer de mama

era cerca de quatro vezes mais frequente naquelas com mamas extremamente densas, quando comparadas àquelas com mamas totalmente lipossustituídas.

Os dados agregados de 42 estudos, revelando 14.134 casos de câncer de mama e 226.871 mulheres sadias, foram apresentados por McCormack et al. (2006). Analisando padrões mamográficos de Wolfe, Tabár e do ACR-BIRADS®, os autores verificaram estimativas de riscos mostrando tendência de aumento com os critérios de Wolfe de 1,76 (P1) a 3,98 (DY). Já os que usaram a classificação BIRADS® revelaram resultados consistentes com risco relativo de 2,04 (D2) a 4,08 (D4). Por fim, o estudo que usou a classificação proposta por Tabár, encontrou aumento de 2,42 no risco para o padrão IV, comparado ao padrão I, porém não havia aumento no risco para o padrão V.

Boyd et al (2011) encontraram um aumento estatisticamente significativo no risco associado a densidade mamária, após ajuste para outros fatores de risco. Esse aumento do risco persistiu pelo menos 8 a 10 anos. Há também evidência de uma relação dose-resposta (ou seja, de risco aumentando com o aumento da densidade).

Crest et al. (2006) examinaram a relação entre antecedente familiar de câncer de mama e a densidade mamográfica, analisando 35.019 mulheres após a menopausa. O risco conferido pela mama densa era estimado ser 17% maior para mulheres com familiares de 1º grau afetados, quando comparadas àquelas sem esse antecedente. Esse risco aumentava com maior número de familiares de 1º grau afetados (a partir de três, OR=1,46; IC=1,05-2,01) e entre mulheres com pelo menos um familiar em 1º grau afetado antes da menopausa (OR=1,22; IC=1,10-1,34). Concluíram que o antecedente familiar de câncer de mama era mais fortemente associado à densidade mamográfica, quando os familiares afetados eram mais geneticamente similares. Portanto, poderia haver elementos genéticos comuns que afetavam a densidade mamográfica e essa neoplasia.

No que diz respeito aos aspectos histológicos da densidade mamográfica, ressalta-se que a expressão dos receptores de estrogênio e de progesterona (RP) na mama normal é muito heterogênea quanto à frequência e intensidade. Na glândula mamária, ambos são encontrados exclusivamente no núcleo de células epiteliais e suas expressões também variam consoante a fase do ciclo menstrual (PETERSEN et al., 1987).

Jacquemier et al (1990) avaliaram a expressão dos RE e RP na mama normal em mulheres após a menopausa. Observaram maior número de células RE positivas do que

RP positivas (26% RE positivas e 2% de RP positivas), situação oposta à encontrada na pré-menopausa (6% RE positivas e 29% RP positivas). Williams et al. (1991) encontraram, em mamas normais, média inferior a 5% de células RE positivas. Battersby et al (1992) registraram situação semelhante. A expressão de RE estava presente em cerca de 5% das células epiteliais. Ao contrário, os níveis de RP foram relativamente estáveis durante todo o ciclo, com discreto aumento na fase lútea. Não observaram diferenças nesses índices conforme a idade ou a paridade.

É notório enfatizar que fatores que poderiam explicar a associação da densidade radiológica com o risco para câncer têm sido investigados há alguns anos. Com esse intuito, pesquisadores têm comparado a histologia de espécimes cirúrgicos com as respectivas imagens radiológicas. Entretanto, os achados não têm sido consistentes.

Em 1986, Page e Winfield afirmaram que a densidade radiológica mamária era determinada pelos lóbulos e estroma. Porém, a contribuição relativa de cada um para a mama radiologicamente densa não tinha sido quantificada (HARVEY et al., 2004).

Brigh et al. (1988) relacionaram características mamográficas com achados histológicos de biópsias realizadas em mulheres sem câncer de mama. Verificaram que naquelas após a menopausa, a hiperplasia epitelial estava associada ao padrão P2 de Wolfe e que fibrose intra e extralobulares eram encontradas mais frequentemente naquelas com padrão DY. Já entre as mulheres no menacme, fibrose intralobular era comumente verificada naquelas com padrões de alto risco. Posteriormente, Arthur et al. (1990), analisando padrões mamográficos e histológicos de alto risco, não encontraram associação significativa. Os resultados demonstraram que algum aumento no risco associado aos padrões P2 e DY não poderiam ser atribuído à maior proporção de anormalidades epiteliais. Em vez disso, características radiológicas pareciam estar relacionadas à variável proporção e distribuição do tecido fibroso e adiposo no estroma interlobular.

Em 1992 foram verificados resultados mais enfáticos, quando Boyd et al. estimaram risco relativo de detecção de carcinoma “in situ”, hiperplasias sem e com atipias ou doenças não proliferativas, em mulheres com diferentes extensões de densidades mamográficas. Aquelas com mamas densas (mais de 75% de tecido fibroglandular) tinham 9,7 vezes mais chance de desenvolver carcinoma “in situ” ou hiperplasia atípica e 12,2 vezes mais chance de desenvolver hiperplasia sem atipia, que aquelas com mamas lipossubstituídas. A relação entre a extensão da densidade

mamográfica e o percentual de tecido adiposo, colágeno e epitélio, constituintes do espécime de biópsia também foi avaliado. Mamas densas eram associadas à maior proporção de colágeno e epitélio e menor proporção de tecido adiposo. Não havia associação entre percentual de tecido adiposo com a classificação histológica. Porém, atipia, carcinoma “in situ” e hiperplasia sem atipia eram associados à maior percentual de colágeno e epitélio.

Sabendo que células epiteliais, mioepiteliais e fibroblastos estromais mamários comunicam-se por meio de sinais parácrinos, Guo et al (2001) sugeriram que fatores de crescimento estromais poderiam provocar acúmulo de colágeno e proliferação celular epitelial, contribuindo dessa forma, para a caracterização da mama radiologicamente densa. Comparando o tecido adjacente às lesões benignas de mulheres com mamas extremamente densas e daquelas com mamas lipossobstituídas, encontraram maior quantidade do fator de crescimento IGF-1 e da proteína reguladora da matriz estromal TIMP-3. Ainda foram observados maiores celularidade, área nuclear e depósito de colágeno em mulheres com mamas densas. Esses resultados os fizeram acreditar que as proliferações estromal e epitelial estariam associadas a fatores específicos reguladores de crescimento. Propuseram assim, que o IGF-1 e TIMP-3 poderiam influenciar a formação de tecidos responsáveis pelas densidades mamográficas e, dessa forma, estarem associados ao risco de câncer de mama.

Diante disso, acredita-se que o padrão mamográfico seja multifatorial. Idade, história reprodutiva, situação hormonal, constituição corporal e fatores genéticos, todos podem estar envolvidos na sua determinação (GROVE et al., 1985). No que diz respeito a idade da menarca, não se sabe ao certo, como esta pode influenciar a determinação da densidade mamográfica. Porém, a menarca precoce está associada ao início mais rápido dos ciclos ovulatórios e menstruais regulares, gerando uma exposição mais prolongada aos hormônios endógenos e, conseqüentemente, maior risco para câncer de mama (BERNSTEIN et al., 1993).

A menarca tardia ( $\geq 15$  anos) diminui o risco para essa neoplasia em cerca de 28% quando comparadas àquelas abaixo de 12 anos. No estudo de Ramos (2009), verificou-se que mulheres que tiveram menarca após 13 anos de idade tinham aproximadamente 2,5 vezes mais chances de apresentarem mamas densas, quando comparadas com mulheres que tiveram menarca até os 13 anos. Essa associação mostrou-se estatisticamente significativa ( $p=0,025$ ).

O menor risco de câncer com a menopausa precoce é provavelmente devido à redução da proliferação celular mamária, conseqüente à diminuição dos níveis de hormônios endógenos e ao término dos ciclos ovulatórios. Uma menopausa tardia revela um efeito oposto. A cada ano de atraso da menopausa, aumenta-se o risco para câncer de mama cerca de 2,8%, de acordo com pesquisa que reavaliou os dados de 51 estudos epidemiológicos (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997).

Após a menopausa, Ramos (2009) averiguou, na maioria das vezes, imagem radiográfica mamária em processo de liposs substituição. Observou-se que, a maioria das pacientes (69,2%), tinha mamas liposs substituídas, o que também foi revelado em outras pesquisas (STOMPER et al., 1996; HAIMAN et al., 2002; LAI et al., 2004; SIQUEIRA et al., 2004). Porém, não verificou-se associação estatisticamente significativa entre a idade da menopausa e a densidade mamográfica ( $p=0,120$ ). Logo, o estudo de Ramos (2009) concluiu que os fatores clínicos idade, idade da menarca e índice de massa corpórea mostraram-se associados com a densidade mamográfica após a menopausa

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Observou-se que a discussão acerca da densidade mamária e o risco de câncer de mama em mulheres após a menopausa vem se consolidando nos últimos anos, onde através desse estudo verificou-se que existem questões que devem ser respondidas sobre a influência da idade e se a densidade mamográfica pré ou após a menopausa e a predição para o risco para o câncer de mama. Acredita-se que o padrão mamográfico seja multifatorial. Idade, história reprodutiva, situação hormonal, constituição corporal e fatores genéticos.

Trata-se, pois, de um tema merecedor de novas investigações, sendo necessário que os pesquisadores desenvolvam pesquisas no cenário nacional e internacional para que se avance no debate e no levantamento das questões referentes ao tema, contribuindo, dessa forma, para a divulgação das informações aqui abordadas.

## REFERÊNCIAS

American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003.

Arthur JE, Ellis IO, Flowers C, Roebuck E, Elston CW, Blamey RW. The relationship of “high risk” mammographic patterns to histological risk factors for development of cancer in the human breast. *British Journal Radiol* 1990; 63: 845-9.

Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):192-4

Belo-Reyes, V. et al. Breast cancer risk estimates, body mass index and breast density in women submitted to mammographic screening in an underserved population. *Cad. Saúde Colet.*, 2012, Rio de Janeiro, 20 (3): 367-74, 2012.

Bernstein L, Ross R. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993; 15:48-62.

Bright RA, Morrison AS, Brisson J, Burstein NA, Sadowsky NS, Kopans DB, et al. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer*. 1988; 61: 266-271.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350:1047-59.

Crest AB, Aiello EJ, Anderson ML, Buist DS. Varying levels of family history of breast cancer in relation to mammographic breast density. *Cancer Causes Control*. 2006; 17 (6):843-50.

Grove JS, Goodman MJ, Gilbert FI Jr, Mi MP. Factors associated with mammographic pattern. *Br J Radiol*. 1985; 58: 21-5.

Guo YP, Martin LJ, Hanna W, Banerjee D, Miller N, Fishell E, et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001; 10: 243-248.

Haiman CA, Bernstein L, Berg DVD, Ingles AS, Salane M, Ursin G: Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2002; 4:1-6.

Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative Assessment of Mammographic Breast Density: Relationship with Breast Cancer Risk. *Radiology.* 2004; 230:29-41.

Jacquemier LD, Hassoun J, Torrente M, Martin PM. Distribution of estrogen and progesterone receptors in healthy tissue adjacent to breast lesion at various stages – immunohistochemical study of 107 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 1990;15(2):109-17.

Lai JH, Vesprini D, Zhang W, Yaffe MJ, Pollak M, Narod SA. A polymorphic locus in the promoter region of the IGFBP-3 gene is related to mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(4):573-82.

Macchetti, Heitor Ricardo; Marana, C. Densidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(10):493-6.

McCormack VA, Silva IS. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15 (6): 1159-68.

Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760–70.

Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA. Accuracy of Assigned BI-RADS breast density category definitions. *Acad Radiol.* 2006;13(9):1143-9.

Norman F Boyd, Lisa J Martin, Martin J Yaffe and Salomon Minkin. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Research* 2011, 13:223.

Petersen OW, Høyer PE, Van Deurs B. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal nonlactating human breast tissue. *Cancer Res.* 1987; 47:5748-51.

Siqueira RFC, Sá DSB, Pinto Neto AM, Cabello C, Conde DM, Paiva LHSC, et al. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 26 (1): 45-52.

Siqueira, R.S.C.B. et al. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Ginecol Obstet, v. 26, n. 1, p. 45-52, 2004.

Stomper PC, D'Souza DJ, DiNitto PA, Arredondo MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. Am J Roentgenol. 1996; 167(5):1261-5.

Tabár L. Mammographic Parenchymal Patterns. In: Teaching Course in Diagnostic Breast Imaging: Finding breast cancer in early stages – detection, diagnosis and implication for management. Mammography Education Inc. 2006. p. A6-A29.

Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(5):715-22.

Williams G, Anderson E, Howell A, Watson R, Coyne J, Roberts SA, Potten CS. Oral contraceptive use increases proliferation and decreases oestrogen receptor content of epithelial cells in the normal human breast. Int J Cancer. 1991; 48:206-10.