

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA
COMPUTACIONAL

ANTONIO SALIM KHOURI

**ANÁLISE DOS NÍVEIS DE ESTEROIDES SEXUAIS, RECEPTORES
HORMONAIIS E DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2021

Antônio Salim Khouri

**ANÁLISE DOS NÍVEIS DE ESTEROIDES SEXUAIS, RECEPTORES
HORMONAIS E DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Cândido Mendes – Campos/RJ, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional.

Orientador: Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2021

Catálogo na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS** 001/2022

Khouri, Antonio Salim.

Análise dos níveis de esteroides sexuais, receptores hormonais e densidade mamográfica em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa. / Antonio Salim Khouri. – 2021.
49 f.

Orientador(a): Israel Nunes Alecrin.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2021.
Referências: f. 44-49.

1. Câncer de Mama. 2. Esteroides sexuais. I. Alecrin, Israel Nunes, orient.
II. Universidade Candido Mendes – Campos. III. Título.

CDU – 618.19-006

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7^a-6723

Antonio Salim Khouri

**ANÁLISE DOS NÍVEIS DE ESTEROIDES SEXUAIS, RECEPTORES
HORMONAIIS E DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES COM
CÂNCER DE MAMA NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional.

Aprovado em: 20 de outubro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Israel Nunes Alecrin, D.Sc. - Orientador
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc.
UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES

Prof.^a Márcia Azevedo Caldas, D.Sc
FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar serenidade e coragem para enfrentar os obstáculos e desafios da vida. Sempre pedi que aumentasse a minha fé, pois com ela poderia enfrentar as dificuldades de cada dia.

Aos meus pais, Salim (*in memoriam*), farmacêutico e professor do Departamento de Química da UFV e Therezinha, professora, que me ensinaram a dar os meus primeiros passos e me incentivaram nos momentos de queda a levantar e viver sempre de maneira humilde e honesta, meu eterno agradecimento.

À minha esposa Isabella e aos meus filhos, Said, Lara e Sarah, pelo estímulo, amor e incentivo para concretização deste sonho. Em especial agradeço a minha esposa que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, sendo luz para nosso caminho, com seu sorriso e alegria de viver que sempre contagiou a todos nós.

Ao Dr. Ernesto Peçanha, Diretor do Hospital Escola Álvaro Alvim, pelo apoio sempre presente nesta pesquisa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Israel Nunes Alecrin, chefe do nosso Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvim e Faculdade de Medicina de Campos, pela orientação precisa, confiança, apoio e amizade. É sempre um privilégio trabalhar com você! Obrigado por todos os ensinamentos!

Aos professores Dr. Eduardo Shimoda e Dr.^a Márcia Caldas por contribuírem com o aprimoramento desta pesquisa, por meio de suas sugestões e reflexões.

Aos amigos, Ana Barbara e Marcelo Trindade, professores da UENF por contribuírem com a busca de artigos para esta dissertação.

Ao Prof. Felipe, do ISECENSA, pelo cuidado na análise estatística.

À Prof.^a Karine Castelano, pelo apoio e gentileza em todos os momentos na formatação deste trabalho.

A todos os colegas de serviço, pelo apoio e incentivo de sempre para realização desta pesquisa. Em especial aos colegas, Dr. Leonardo França e Dr. Denisley de Jesus, pelo companheirismo e gentileza de sempre.

À nossa estimada residente, Dr.^a Mariana, pela busca de dados nos prontuários das pacientes, pela competência e dedicação.

Às acadêmicas do terceiro ano da Faculdade de Medicina de Campos dos Goytacazes, Lara e Amanda, pelo apoio na coleta de dados nos prontuários e na digitação desta pesquisa.

A todos os funcionários do Hospital Escola Álvaro Alvim, pela presteza no fornecimento dos prontuários dos pacientes.

Aos professores, funcionários e colegas do curso de pós-graduação da Candido Mendes, pela troca de experiência, informações e orientações.

A elaboração desta dissertação representa uma vitória em minha vida, principalmente pelo amadurecimento intelectual. Assim, gostaria de expressar toda a minha gratidão a quem participou, direta ou indiretamente, deste ciclo, auxiliando-me e dando-me forças nos momentos em que mais precisei.

RESUMO

Com o objetivo de analisar os níveis de esteroides sexuais e receptores hormonais com a densidade mamográfica em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, realizou-se um estudo documental e exploratório com mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, no Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvin, em Campos dos Goytacazes - RJ. As variáveis de interesse foram: dosagens de Hormônio Folículo Estimulante (FSH); Hormônio Luteinizante (LH); Estradiol (E2); Estrona (E1); Progesterona (PROG); Testosterona total (TEST) e SHBG (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais); receptores hormonais de estrogênio e progesterona (RE e RP); mamografia digital (MMG); medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal (CAB); e índice de massa corpórea (IMC). De acordo com as variáveis Mamografia de Mama Densa (MMG de Mama Densa) ou Mamografia de Mama não Densa (MMG de Mama não densa) foi formado dois grupos com 23 mulheres e 27 mulheres, respectivamente. Os resultados do estudo, utilizando-se as médias de cada variável foram: idade 61.6 anos, estatura de 1,58 metros, massa corporal de 70kg, IMC de 27,9 e circunferência abdominal de 95cm. Com relação aos dados demográficos, não se verificou diferença estatística entre as variáveis ($p > 0,05$), exceto na circunferência abdominal que mostrou maior perimetria nas mulheres do grupo de MMG de Mama não Densa ($p < 0,05$). Ao se fazer uma análise da associação entre a MMG de Mama Densa e não Densa com o tipo histológico, índice de massa corporal (IMC), concentração sérica de hormônios esteroides sexuais e amamentação, o estudo mostrou não haver significância estatística ($p > 0,05$). Os resultados demonstraram que os receptores hormonais para estrogênio e progesterona positivos tem associação com mamografias de mamas não densas, mas não para mamografias de mamas densas em mulheres após a menopausa. Também não se observou alterações dos níveis de esteroides sexuais em relação as densidades mamográficas.

Palavras-chave: câncer de mama; densidade mamográfica; pós-menopausa; esteroides sexuais; receptores hormonais.

ABSTRACT

In order to analyze the levels of sex steroids and hormone receptors with mammographic density in postmenopausal women with breast cancer, a documentary and exploratory study was carried out postmenopausal women with breast cancer, at the Department of Gynecology and Mastology, Hospital Escola Álvaro Alvin, located in Campos dos Goytacazes - RJ. The variables of interest were: dosages of Follicle Stimulating Hormone (FSH); Luteinizing Hormone (LH); Estradiol (E2); Estrone (E1); Progesterone (PROG); Total Testosterone (TEST) and SHBG (Sex Hormone Binding Globulin); estrogen and progesterone hormone receptors (ER and RP); digital mammography (MMG); anthropometric measurements (weight, height, waist circumference (CAB); and body mass index (BMI). Or Non-dense mammography (non-dense MMG) two groups were formed with 23 women and 27 women, respectively. The results of the study, using the means of each variable were: age 61.6 years, height of 1.58 meters, mass body weight of 70kg, BMI of 27.9 and waist circumference of 95cm. With regard to demographic data, there was no statistical difference between the variables, except for waist circumference, which showed greater perimetry in women in the non-dense MMG group ($p < 0.05$). When analyzing the association between dense and non-dense MMG with the histological type, body mass index (BMI), body composition, serum concentration levels of sex steroid hormones and breastfeeding, the study showed no statistical significance ($p > 0.05$). The results demonstrated that hormone receptors for estrogen and progesterone positive are associated with non-dense mammograms, but not with dense mammograms in postmenopausal women. There are also no changes in sex steroid levels in relation to mammographic densities.

Keywords: breast cancer; mammographic density; post-menopause; sex steroids; hormonal receptors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Variáveis, equipamentos, métodos e marcas utilizadas28

Figura 1 – Comparação dos níveis hormonais entre os grupos MMG de mama densa e MMG de mama não densa. Não se verificou diferença significativa em nenhuma das comparações com o teste t de Student ($p>0,05$). FSH-Hormônio Folículo Estimulante, LH-Hormônio Luteinizante, SHBG-Globulina ligadora de hormônios sexuais34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas das pacientes com câncer de mama na pós menopausa, divididas de acordo com MMG de mamas densas	31
Tabela 2 – Associação entre MMG de mamas densas e tipo histológico em mulheres com câncer de mama na pós menopausa	32
Tabela 3 – Associação entre MMG de mamas densas e Classificação da composição corporal das mulheres com câncer de mama na pós menopausa	33
Tabela 4 – Associação entre MMG de mama densa e classificação dos níveis hormonais em mulheres com câncer de mama na pós menopausa. Não se verificou associações entre MMG de mama densa e a classificação dos níveis hormonais ($p>0.05$).....	35
Tabela 5 – Associação entre MMG de mama densa e amamentação em mulheres com câncer de mama na pós menopausa	36
Tabela 6 – Associação entre MMG de mama densa e receptores EP em mulheres com câncer de mama na pós- menopausa	36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Esteroides sexuais.....	14
2.2 Receptores hormonais	19
2.3 Densidade mamográfica.....	22
3 OBJETIVOS.....	26
4 MÉTODOS	27
4.1 Critérios de inclusão.....	27
4.2 Critérios de exclusão.....	27
4.3 Amostra do estudo	27
4.4 Variáveis de interesse do estudo	27
4.5 Categoria de mamografias	29
4.6 Análise estatística.....	30
4.7 Aspectos éticos.....	30
5 RESULTADOS.....	31
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama na mulher é o mais frequente, ficando atrás apenas do câncer de pele do tipo basocelular. Sua incidência é maior no período da pós-menopausa. À medida que a qualidade de vida avançou notou-se também um aumento na expectativa de vida e maior probabilidade de aparecimento de câncer posto que a idade é um dos principais fatores de risco para o câncer. A estimativa de incidência para o câncer de mama, no Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, é de 66.280 novos casos, valor correspondente a um risco de aproximadamente 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020).

O câncer de mama sempre será genético uma vez que todo processo de carcinogênese se inicia devido a danos no DNA, que é “material” genético. Entretanto, esses geralmente são subdivididos em hereditários e adquiridos. Os hereditários, que advém de células germinativas, podem ser transmitidos as gerações seguintes e ocorre em aproximadamente 8 a 12% dos cânceres de mama; enquanto o câncer de mama adquirido, também chamado esporádico, ocorrerá em 90% dos casos devido a dano no DNA promovido pelos fatores de risco que atuam nos proto-oncogenes (NORA; FRASER, 1991; DOUGLAS, 2000; JORDE *et al.*, 2000; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001; CORVELHO, 2002; NAOUM; NAOUM, 2002).

O câncer é determinado, em quase todos os casos, por mutações (alterações nos genes), que controlam o crescimento e mitoses celulares. Os genes com mutações são chamados de oncogenes. Vários oncogenes já foram descobertos. Também estão presentes nas células os antioncogenes que irão impedir a ação dos oncogenes específicos. Na falta desses, pode ocorrer o câncer (JORDE *et al.*, 2000; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001; NAOUM; NAOUM, 2002; KILPIVAARA; AALTONEN, 2013).

As mutações são determinadas por fatores capazes de alterar o DNA/Genes, como os raios-X, luz ultravioleta e raios gama. As substâncias químicas presentes na fumaça do cigarro são carcinógenos e determinam a maioria das mortes por cânceres. Alguns alimentos são irritantes físicos que promovem alteração do epitélio intestinal ocasionando mutações devido a mitoses frequentes. Alguns indivíduos com tendência hereditária ao câncer necessitam de menos mutações para o aparecimento dele. Alguns tipos de vírus podem, em animais de laboratório, inserir

seu DNA viral em um dos cromossomos e determinar o câncer. No caso do vírus RNA, temos a transcriptase reversa que faz com que o DNA transcrito se junte ao genoma da célula animal, determinando o câncer (GYTON; HALL, 2011).

Com base nas pesquisas de Harris *et al.* (1996) e Franco (1997), o Instituto Nacional de Câncer (2002) demonstra que a maioria das alterações se localizava na unidade ducto-lobular terminal, onde desenvolve a maior parte dos cânceres de mama. As glândulas mamárias são duas, se localizam na parede anterior do tórax sobre os músculos peitorais maiores. Na sua parte externa, cada uma, na região central, possui uma aréola e uma papila. A glândula mamária é composta por 15 a 20 lobos, que por sua vez é constituído por 20 a 40 lóbulos e esses são formados por um conjunto de ácinos (HARVEY; BOVBJERG, 2004; HOLLENBECK; KEELY; SEEWALDT, 2013).

Os ácinos são as unidades funcionais terminais do sistema ductal constituídas por epitélio glandular que produz secreções, particularmente o leite. Esse é excretado pelo sistema ductal (canais – como se fossem um cano) para ductos de diâmetros cada vez maiores que formarão 4 a 5 ductos mais dilatados (seios lactíferos) que se abrirão na papila (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2002).

O ligamento de Cooper são expansões fibrosas que se projetam na mama, quando presente o câncer de mama podemos observar a retração da pele. As mamas de mulheres mais jovens possuem mais tecido glandular o que as tornam mais firmes e densas. Na menopausa o tecido glandular é quase totalmente substituído por gordura e a mama vai atrofiando-se, e resquícios de tecido glandular é observado na pós-menopausa onde as mamas são flácidas e menos densas (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2002).

No estudo com ratas (glândulas mamárias) houve associação do uso de esteroides sexuais (estradiol e acetato de medroxiprogesterona) com proliferação e atipias epiteliais. Estudos prévios observaram que a administração de progestogênio induz maior proliferação celular acinar e atividade mitótica, à semelhança da ação estrogênica, propondo que o estrogênio atuaria estimulando a proliferação celular do mesmo modo que a progesterona, além de induzir a diferenciação quando há ação estrogênica. Os esteroides sexuais, mesmo que acarretem a diferenciação celular ao estimularem a atividade proliferativa mamária, podem propiciar alterações carcinocinéticas, celulares (VICELLI; GURGEL; ALVARENGA, 2006). Estudo experimental em ratas, realizado por Grubbs *et al.* (1985 apud

VICELLI; GURGEL; ALVARENGA, 2006) evidenciaram que a estimulação da glândula mamária em um estado altamente diferenciado (madura) no início da vida pode fornecer proteção contra a futura exposição a carcinogênicos.

O câncer aparece a partir de uma alteração no DNA (processo de iniciação da carcinogênese) da célula determinado por substâncias químicas, radioativas e vírus que acarretam alterações nos mecanismos de controle de diferenciação e multiplicação celular. Estes genes especiais são chamados de proto-oncogenes, que muitas vezes são inativados em células normais. No momento em que são ativados são denominados oncogenes que irão transformar as células normais em células cancerosas. Toda informação genética se encontra no DNA (ácido desoxirribonucleico) que os cromossomos transmitem as informações para o funcionamento da célula (JORDE *et al.*, 2000; BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2001; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2017).

A carcinogênese (processo de formação do câncer) é dose, tempo e indivíduo dependente. Tem evolução lenta para que uma célula cancerosa se multiplique até formar um tumor visível. Essa carcinogênese é determinada pela exposição a determinados agentes em um período e pela interação entre eles, podendo levar ao dano na célula. Nesse evento podemos observar três estágios:

1. Estágio de iniciação: As células se encontram geneticamente alteradas por ação de agentes carcinogênicos, mas não detectados tumores clinicamente;
2. Estágio de promoção: As células geneticamente alteradas, pela ação de agente carcinogênicos, classificada como oncopromotores, existentes nos hábitos alimentares, meio ambiente e estilo de vida, quando de forma excessiva e prolongada promovem a transformação de células iniciadas em malignas. Ainda neste estágio, uma vez eliminado a ação do fator carcinogênico, é possível revertê-lo ao processo de iniciação ou interrompê-lo completamente, através de um complexo mecanismo de reparo do DNA ou apoptose;
3. Estágio de progressão: Neste estágio observamos a multiplicação desordenada e irreversível das células alteradas. O câncer já evoluiu e as manifestações clínicas são observadas (MEDINA, 1974; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

As evidências atuais demonstram que as mulheres com mamas densas têm maior risco de câncer de mama. Este risco é de aproximadamente quatro a seis vezes maior nestas mulheres, ocupando 75% do tecido mamário (BOYD, 2013).

A carência de estudos sobre este tema motivou a realização desta pesquisa cujo objetivo foi analisar os níveis séricos de esteroides sexuais e, receptores hormonais com a densidade mamográfica em mulheres após a menopausa, no momento do diagnóstico de câncer de mama.

A hipótese deste estudo é de que se os níveis de esteroides sexuais são menores após menopausa; e, portanto, não é de se esperar que ocorra aumento da densidade mamográfica e nem tampouco aumento do risco de câncer de mama hormônio dependente. Em se confirmando que a densidade mamográfica ocorre em níveis normais de esteroides sexuais, particularmente a estrona, espera-se que a densidade mamográfica tenha outros fatores envolvidos e, portanto, torna-se evidente a necessidade de novos estudos para sua identificação e novas ações preventivas de saúde pública para o câncer de mama.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Esteroides sexuais

Os esteroides sexuais são divididos em três núcleos de carbono: Núcleo pregnano com 21 carbonos que são os corticoides e as progestinas. O núcleo androstano com 19 carbonos são os andrógenos. O núcleo estrano com 18 carbonos são os estrógenos (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

As três classes de esteroides sexuais são: estrogênios, progestinas e andrógenos são produzidos pelo ovário humano. Os principais esteroides sexuais, estradiol e testosterona estão ligados a uma proteína transportadora conhecida como globulina carregadora de hormônios sexuais (SHBG). Apenas 1% não ligado é livre (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

A maior parte dos hormônios sexuais se encontram ligados à uma proteína transportadora (SHBG) e a sua síntese hepática é influenciada em indivíduos obesos.

Andrógenos constituem os precursores comuns dos estrógenos. A atividade de 17 β -hidroxidesidrogenase converte a androstenodiona em testosterona, a qual não é um produto secretório importante do ovário normal. Ela é rapidamente desmetilada na posição C-19 e aromatizada a estradiol, o principal estrógeno secretado pelo ovário humano. O estradiol também se origina em grau importante da androstenodiona, via estrona, e a apropriada esterona é secretada em quantidade significativa diariamente. O estriol é o metabolito periférico da estrona e estradiol e não um produto secretório do ovário. A conversão dos esteroides nos tecidos periféricos nem sempre constituem uma forma de inativação. Andrógenos livres são convertidos periféricamente em estrógenos livres, por exemplo, na pele e células adiposas. A localização das células adiposas influencia a sua atividade. Mulheres com obesidade central (área abdominal) têm mais andrógenos (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

Dentre os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos, os estrogênios e as progestinas, temos o estradiol e a progesterona respectivamente como os mais importantes. Os estrogênios determinam principalmente a proliferação e o crescimento de determinadas células do corpo sendo responsável pelos caracteres sexuais secundários femininos. As progestinas preparam o útero para gravidez e as

mamas para lactação. Os estrogênios são produzidos pelos ovários predominantemente e em pequena proporção pelos córtices adrenais. No plasma feminino encontramos, dentre os estrogênios, o beta estradiol, estrona e estriol. O principal estrógeno secretado pelos ovários é o beta estradiol. A estrona é secretada em pequena quantidade sendo a maior parte formada nos tecidos periféricos de androgênios secretados pelos córtices adrenais e pelas células tecais ovarianas. O estriol é um estrogênio fraco, sua conversão se dá no fígado. O estradiol é 12 vezes mais potente do que a estrona e 80 vezes a potência do estriol.

A progestina predominante é a progesterona, que na mulher não grávida é produzida em maior quantidade pelo corpo lúteo na segunda fase do ciclo menstrual.

Os estrogênios determinam o crescimento dos tecidos estromais das mamas, do sistema de ductos e aumento do depósito de gordura. A progesterona e a prolactina determinam o crescimento e a função final da glândula mamária (produção do leite). A progesterona promove o crescimento de lóbulos e alvéolos das mamas. As células alveolares ao proliferarem se tornam secretoras (GYTON; HALL, 2011).

Por volta dos 40 a 50 anos observa-se que as mulheres começam a ter ciclos irregulares e anovulações frequentes. Com a ausência da menstruação e níveis hormonais quase ausentes teremos a menopausa, que é a última menstruação da mulher. Após a menopausa ocorrem importantes alterações clínicas e metabólicas, destacando-se fogachos (rubor facial), alterações psíquicas, irritabilidade, fadiga, ansiedade e enfraquecimento dos ossos podendo determinar fraturas são observados. Estas manifestações podem ser minimizadas com a utilização de estrogênios de preferência de baixa dosagem em pacientes selecionadas e no tempo oportuno (GYTON; HALL, 2011).

A densidade mamária pode ser influenciada pelos esteroides sexuais e pelos receptores no parênquima mamário. No período do climatério, a partir dos 40 anos, ocorrem importantes alterações na esteroidogênese ovariana devido a diminuição dos folículos, e falência ovariana após a menopausa com consequente diminuição dos níveis de esteroides sexuais, particularmente o estradiol e a progesterona. Esta diminuição promove menor efeito nos receptores de esteroides sexuais na mama, manifestando-se histologicamente na substituição do tecido glandular por tecido gorduroso, processo este conhecido com liposubstituição mamária.

A liposubstituição é um fenômeno fisiológico esperado ocorrer na maioria das mulheres a partir dos 40 anos. No entanto, algumas mulheres retardam a liposubstituição mantendo-se assim mamas com maior densidade. Conhecendo os efeitos fisiológicos e farmacológicos do estrogênio e progesterona, nos seus receptores, conclui-se que esta maior densidade pode ser devido ao aumento dos níveis de estrogênio e progesterona nos receptores ou níveis normais dos hormônios, porém com maior número de receptores.

Quando a mulher se encontra na pós-menopausa com seus ovários atrofiados para-se de produzir estrógeno e progesterona. A gordura se torna a fonte principal de produção de estrógeno. As mulheres obesas têm mais gordura corporal como consequência um maior nível de estrógenos o que pode determinar um crescimento mais rápido de tumores de mama que têm receptores para o estrogênio. No tecido adiposo, tem enzimas (aromatase e a 17B-hidroxiesteróide desidrogenase (17B-HSD)). Nas pacientes obesas, existe maior conversão dos andrógenos (androstenediona e testosterona) nos estrógenos estrona e estradiol, pela aromatase. A 17B-HSD converte os hormônios menos ativos como a androstenediona e estrona nos hormônios mais ativos, testosterona e estradiol. Na obesidade, tem aumento da resistência à insulina assim como elevação dos níveis da insulina havendo diminuição da síntese de SHBG pelo fígado, promovendo elevação do estradiol e testosterona biodisponíveis (livres), com acentuação da proliferação e diminuição da apoptose (morte celular) no tecido mamário. Com o aumento da formação da estrona e testosterona, juntamente com a diminuição dos níveis de SHBG, tem uma elevação nos níveis de estradiol e testosterona livres. Nesta forma livre, se propagam em células-alvo, onde se ligam à receptores de estrogênio e andrógenos. Os esteroides sexuais ligando a seus receptores, podem ter efeitos variáveis, dependendo dos tipos de tecidos. No epitélio mamário, por exemplo, promovem a proliferação celular e inibem a morte celular (apoptose). Diversos estudos apontam que a obesidade está associada ao aumento do risco do câncer de mama na pós-menopausa. Este aumento é para tumores que são receptores para estrogênio e progesterona positivo. Nesse perfil de mulheres foi observado ganho de peso durante a vida adulta, entre 18 e 50 a 60 anos (VIEIRA, 2016).

Pines *et al.* (2007) demonstraram uma importante correlação da obesidade com níveis baixos de SHBG e elevação dos esteroides sexuais, os quais têm

relação com câncer de mama, principalmente, nas pacientes que apresentam receptores hormonais positivos (estrogênio e progesterona).

Existem diversos mecanismos moleculares que são determinados pela participação dos hormônios esteroides, como os processos de diferenciação, proliferação e secreção no tecido mamário fisiológico. Assim, destaca-se a ação de certos glicocorticoides, progesterona e estrogênio, que interferem na diferenciação dos elementos do parênquima e mesênquima do epitélio mamário. Estes esteroides sexuais atuando como reguladores da cinética do lóbulo mamário, penetram no citoplasma e interagem com seus receptores. Estrógenos influenciam no crescimento, diferenciação, funcionamento do tecido mamário (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Consoante a sua fase de diferenciação, a glândula mamária exibe uma especificidade de receptores hormonais nas suas células que, por sua vez, possui uma orientação nuclear, tanto em células normais quanto em cânceres de mama, que pode ser demonstrado com os exames imunocitoquímicos e enzimáticos. Além disso, por meio desses exames, pode observar a localização nuclear com o complexo receptor esteroideogênico interagindo com o processo de fosforilação antes da associação com a matriz e cromatina do núcleo. Dessa forma, os hormônios esteroides interiorizam-se nas células alvo por difusão passiva e associa-se com as proteínas receptoras respectivas, promovendo uma conexão de elevada afinidade e particularidade (BLAND; COPELAND, 1994, AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

Na pós-menopausa, os ovários irão se atrofiar e como consequência tem-se uma diminuição acentuada na sua produção hormonal. Com o esgotamento folicular e por tornar o ovário refratário aos estímulos gonadotróficos, a menopausa se instala. A diminuição na síntese de estradiol e de inibina pelas células da granulosa, bloqueia um correto feedback negativo para o FSH, determinando sua elevação. A entrada no climatério é determinada pela diminuição da inibina, elevação do FSH, e a permanência do LH dentro dos limites fisiológicos. Quando a produção cíclica do estrogênio e da progesterona torna-se insuficiente para estimular o endométrio, além do término das menstruações, interrompe-se o *feedback* negativo para o FSH e o LH. Deste modo, o climatério pós menopausa é determinado pela elevação de 11 a 14 vezes do FSH ($FSH > 40\text{mUI/ml}$) e do LH (de 3 a 7 vezes), e estradiol baixo ($E < 20\text{ pg/ml}$). Na fase reprodutiva, o estrogênio que predomina é o estradiol,

mantendo uma relação estradiol / estrona maior do que um. Na pós menopausa o estradiol dominante é a estrona, mantendo uma relação estradiol/ estrona menor do que um. Há também diminuição de outros esteroides sexuais na pós menopausa: a testosterona (20%), a androstenediona (50%) e a deidrotestosterona (SPEROFF, 2011 apud SILVEIRA; PESSINI; SILVEIRA, 2012).

Essas alterações, após promover a diminuição completa da esteroidogênese ovariana e conseqüentemente, como forma de compensação, produzem os androgênios; que por ação da aromatase no fígado e no tecido adiposo os converterá em estrona. O processo de envelhecimento, sedentarismo e alimentação hipercalórica promoverão, em associação com os androgênios, aumento do tecido adiposo periférico e visceral. O ganho de peso durante a vida adulta, principalmente na pós menopausa, é um fator de risco para o câncer de mama (PICHARD *et al.*, 2008).

Vários trabalhos já publicados, levantam a hipótese de que níveis baixos de Desidroepiandrosterona (DHEA) e Sulfato de Desidroepiandrosterona (SDHEA) estariam associados com câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, enquanto níveis elevados de DHEA e SDHEA aumentam o risco de câncer de mama em mulheres na pós menopausa. Os mecanismos que levam à essa discrepância são desconhecidos, mas acredita-se que na pós menopausa, quando os esteroides da suprarrenal são os precursores do estrógeno, através da conversão periférica, níveis elevados de DHEA e SDHEA poderiam aumentar os níveis de estrógeno circulantes e contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama. Nas mulheres na pré-menopausa, os níveis de DHEA e SDHEA não parecem ser tão determinantes nos níveis de estrona e estradiol. É provável que existam diferentes mecanismos de atuação na pré e na pós-menopausa (GORDON *et al.*, 1990; HELZLSOUER *et al.*, 1992).

Ao longo da vida da mulher, todos os hormônios sexuais se alteram, inclusive os androgênicos. Essas alterações são determinadas por dois fatores: a idade e a menopausa (BACHMANN, 1999). Após a menopausa, os níveis circulantes de androstenediona são cerca de 50% dos níveis observados em período anterior à menopausa (LONGCOPE *et al.*, 1986; BACHMANN, 1999). Do que ainda é produzido, a maior parte vem da adrenal, com apenas uma pequena parte secretada pelos ovários (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

O decréscimo nos níveis de testosterona não é relevante. Em muitas mulheres, nos primeiros anos da pós menopausa, os ovários podem secretar mais testosterona que na pré-menopausa. Isso ocorre, provavelmente, devido ao maior estímulo pelas gonadotrofinas, em especial LH, sobre o tecido estromal ovariano. Os níveis de testosterona, porém, podem estar diminuídos, pois a conversão periférica a partir da androstenediona é menor (DOWSETT *et al.*, 1988).

Quanto à DHEA, os dados são controversos. Embora a maioria dos trabalhos tenha mostrado queda relacionada apenas à idade (CARLSTROM *et al.*, 1988; SPEROFF; GLASS; KASE, 1995), existem dados de redução de cerca de 75% nos níveis de DHEA após a menopausa natural (BACHMANN, 1999).

Em mulheres com 30 anos de idade, a concentração de SDHEA começa a diminuir, e por volta dos 70 anos, seu nível plasmático é de cerca de 20% da concentração plasmática aos 20 anos (ORENTREICH *et al.*, 1984). A influência da idade nos níveis de androstenediona e testosterona após a menopausa ainda é controverso. Enquanto alguns acreditam que esta influência ocorra, outros atribuem significado apenas à menopausa (LONGCOPE *et al.*, 1986).

Com o avançar da idade, os precursores da androstenediona e testosterona (DHEA e SDHEA) diminuem, poderia esperar-se uma redução nos níveis de testosterona e androstenediona em função da idade, o que não tem sido demonstrado e esses níveis mantêm-se constantes (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995). A menopausa não altera o metabolismo dos androgênios, mas aromatização da DHEA, androstenediona e testosterona para estrona e estradiol aumentam com a idade. Portanto o metabolismo androgênico é mais afetado pela idade do que pela menopausa (LONGCOPE *et al.*, 1986).

2.2 Receptores hormonais

Os hormônios esteroides são carreados via hematogênica por meio da ligação com algumas proteínas séricas, como a albumina, de forma livre e ligado a globulina carreadora de esteroides sexuais (SHBG). Dessa maneira, elabora-se uma molécula lipofílica que atravessa passivamente a membrana celular para o interior do citoplasma e interatua com proteínas receptoras intracelulares. O complexo receptor esteroide ativado se une a áreas de aceitação na cromatina e promove a

síntese de ácidos nucleicos; e a formação de proteínas fundamentais para crescimento e diferenciação celular (DONEGAN; SPRATT, 1988).

Em relação ao polimorfismo do gene do receptor estrogênico e a densidade mamográfica, evidências epidemiológicas indicam um papel determinante para os hormônios sexuais no desenvolvimento do câncer de mama. Elevados níveis de estrógenos e andrógenos estão associados ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós menopausa (CLENDENEN *et al.*, 2013).

Genes que codificam proteínas envolvidas na biossíntese, ação e metabolização dos esteroides sexuais são polimórficos, podendo contribuir para o desenvolvimento de doenças em tecidos hormônios dependentes e justificar as variações individuais na densidade mamográfica (CAI *et al.*, 2003).

Os esteroides sexuais são os principais reguladores da sinética do lóbulo mamário, são lipossolúveis, penetram passivamente no citoplasma e interagem com seus receptores, os quais estão presentes no núcleo de células alvos, onde irão regular a expressão gênica (KEY, 2011). Os RE pertencem à família dos receptores nucleares que controlam a transcrição gênica. As duas principais isoformas do RE são as alfa e beta e apresentam distribuição e padrões de expressão genética distintos em diferentes tecidos (GRONEMEYE; GUSTADSSON; LAUDET, 2004).

Van Duijnhoven *et al.* (2006) estudaram a influência do RE alfa e terapia hormonal na densidade mamográfica (fator de risco independente para câncer de mama) e relataram a associação entre o aumento da densidade mamária e presença do genótipo RE alfa- 397 (OR=2,24) em mulheres usuárias de terapia hormonal. Ramos *et al.* (2009) analisando a distribuição genotípica do polimorfismo XbaI em mulheres com mamas densas, verificaram que mulheres com dois alelos mutados (homozigoto mutado) apresentavam cerca de 2,5 vezes mais chances de terem mamas densas, quando comparadas àquelas com um ou dois alelos normais para esse polimorfismo (OR = 2,340). Crandall (2009) também associou densidade mamográfica positivamente à polimorfismos no gene RE alfa.

Com o desenvolvimento de exames de sensibilidade elevada e melhor conhecimento e aplicabilidade da genética é possível analisar, de forma preditiva, o prognóstico de mulher com câncer de mama pela sua classificação molecular. Essa utiliza-se dos exames imunohistoquímico de marcadores como os receptores de estrógeno, progesterona, KI-67, HER, entre outros. Um exemplo de sua relevância consiste no fato da presença do receptor de estrógeno, em cerca de 60% dos casos

de carcinoma mamário, estar associado a melhor prognóstico e resposta a hormônio terapia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

Uma vez que a expressão do receptor de progesterona é estimada da mesma forma que a expressão de estrógeno, o receptor de progesterona é indicado para avaliar o grau de atividade da progesterona.

O KI-67 é uma proteína celular relacionada a proliferação e é encontrada em praticamente todas as fases da divisão da célula e, portanto, um marcador de proliferação celular que expressa a agressividade do tumor (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

O HER2 é uma proteína da família *Human Epitelial Receptors* (HER) que é detectada em superexpressão em momentos de ampliação do gene respectivo. Tal aumento apresenta-se em cerca de 15 a 20% dos carcinomas mamários e é preditor de pior prognóstico e menor resposta a quimioterapia (NAZÁRIO *et al.*, 2016; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

Por meio dos conhecimentos obtidos através da biologia molecular e imunohistoquímica, foram possíveis grandes transformações no âmbito dos cânceres de mama. Por intermédio dessas novas informações, foi possível uma nova classificação fazer um novo estadiamento, agora não só clínico, mas também molecular dos carcinomas de mama, o qual permite tratamentos mais eficazes e melhor prognósticos (ATCHLEY *et al.*, 2008; ROMIEU *et al.*, 2018).

Alguns estudos demonstram que tumores de mesmos tipos histológicos e equivalente grau de diferenciação podem ter perfis genéticos distintos, o que pode levar a doença ter uma evolução e prognósticos diferentes. Desse modo, infere-se que uma das principais características do câncer de mama é sua heterogeneidade, e, portanto, a classificação molecular é muito mais precisa quanto a evolução e seu prognóstico (SHOKOUH; EZATOLLAH, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

A classificação molecular é constituída por quatro tipos distintos e de acordo com os marcadores evidenciados no exame imunohistoquímico: Luminal A, Luminal B, HER-2neu positivo (superexpresso) e o Triplo negativo.

O do tipo Luminal A: Reflete 60% dos carcinomas mamários e dispõe de melhores prognósticos. Esses têm positividade para RE e/ou RP e negatividade para HER-2 e com índice de KI-67 inferior a 14%. Em sua maioria, são tumores de baixo

grau histológico e boa resposta a terapêutica antiestrogênica com inibidores de aromatase ou inibidores de receptores de esteroides sexuais, como o tamoxifeno e outros SERMs (Moduladores Seletivos de Receptores de Esteroides) (SHOKOUH; EZATOLLAH, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

O tipo Luminal B: Difere do Luminal A por ter receptores hormonais positivos mas em níveis mais baixos, o gene de proliferação celular Ki-67 maior que 14% e HER-2neu negativos ou fracamente positivo (+/4+). O prognóstico e tratamento são semelhantes ao do Luminal A e dependente da idade e outros fatores prognóstico como idade, condição linfonodal axilar (linfonodos comprometidos ou negativos para metástases) e comorbidades (SHOKOUH; EZATOLLAH, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

Superexpressão de HER-2: Os tumores dessa classificação superexpressam HER-2 e não importa se os receptores hormonais e o Ki-67 são positivos ou negativos. Há uma elevada taxa de recorrência e possuem prognóstico pior que os do tipo Luminal. Com o advento da terapia-alvo molecular eficazes como o trastuzumabe e outros anticorpos monoclonais do mesmo grupo o prognóstico melhorou significativamente (SHOKOUH; EZATOLLAH, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

Triplo negativo ou Basaloide: Sua característica principal é a expressão de diversos genes expressos em células basais/mioepiteliais, sendo de elevado grau histológico e apresentam alto índice mitótico. O que o diferencia é ser negativo para os receptores de esteroides sexuais e HER-2neu negativo ou fracamente positivo (+/4+). Ao exame imunohistoquímico, são positivos para citoqueratina 5 ou 5/5 e para receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (SHOKOUH; EZATOLLAH, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019; 2020).

2.3 Densidade mamográfica

A densidade mamográfica (DM) é determinada pela porcentagem de tecido fibroglandular na composição da mama, a qual é formada por quantidade variada de tecido adiposo, conjuntivo e epitelial. De acordo com a composição do tecido mamário temos DM de gordura que reflete a quantidade de tecido adiposo e a densidade de água, que reflete o conteúdo de tecido conjuntivo e epitelial da mama. Na mamografia a densidade de gordura é demonstrada pela hipertransparência

(escuro) e radiolucência, enquanto a densidade de água é evidenciada pela hipotransparência (claro). Na imagem radiológica da mama observa-se a superposição destes tecidos, destacados na mamografia pelas diferentes densidades. Quanto mais gordura na mama menor será a DM, ao passo que, quanto maior a concentração de tecido conjuntivo e epitelial maior a DM (BOYD *et al.*, 2010).

Estudos de caso controle, com 1.112 pacientes, demonstraram que a densidade mamográfica está fortemente associada ao aumento da chance de câncer de mama (BOYD *et al.*, 2007 apud SILVEIRA; PESSINI; SILVEIRA, 2012).

A mamografia, a ultrassonografia e a ressonância magnética são métodos importantes na detecção precoce de doenças mamárias. Outras tecnologias também estão sendo desenvolvidas tais como tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada, tomossíntese e a ultrassonografia com contraste (MCCORMACK; SANTOS SILVA, 2006; CHALA; BARROS, 2007).

A mamografia continua sendo o melhor método para rastreamento populacional do câncer de mama em mulheres assintomáticas. O rastreamento mamográfico diminui a mortalidade pelo câncer de mama em mulheres. Com a detecção precoce das lesões a probabilidade de uma boa resposta ao tratamento e melhor sobrevida (CHALA; BARROS, 2007).

São dois os tipos de formação de imagem nos aparelhos de mamografia a depender do tipo de aparelho utilizado. A de primeira geração é constituída pelo conjunto filme-écran e caracteriza a mamografia convencional. A segunda é representada pelos receptores digitais e caracteriza a mamografia digital a qual pode ser CR (Radiologia Computadorizada) ou DR (Radiologia Digital). Na mamografia convencional, o filme representa o meio de aquisição, de exposição e de armazenamento da imagem mamográfica onde há pouco recurso para melhorias (VACEK; GELLER, 2004).

Na mamografia digital os processos de aquisição, exposição e armazenamento são separados e podem ser melhorados, individualmente. Com a presença de monitores de alta resolução permite vários processamentos que podem melhorar a qualidade da imagem. Este método facilita a incorporação de CAD (*computer aided detection*), a tomossíntese, o uso de contraste intravenoso e a utilização de telerradiologia (avaliação da imagem mamográfica a distância) (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003).

Pisano *et al.* (2005) correlacionaram a mamografia convencional com a digital em 42.760 mulheres e observaram que a resolutividade dos métodos em relação ao rastreamento do câncer de mama foi semelhante. Porém, em alguns grupos específicos de mulheres, como: menores de 50 anos, as mamas radiologicamente densas na pré-menopausa ou perimenopausa a mamografia digital apresentou melhor acurácia.

Sabe-se que quanto maior a densidade mamográfica, menor a sensibilidade/acurácia da mamografia para detecção do câncer de mama, onde o predomínio de tecido fibroglandular é maior em relação ao tecido adiposo (predomínio em mamas menos densas). Métodos complementares como ultrassonografia e ressonância magnética são utilizados nestes casos de mamas densas onde o diagnóstico ainda não foi elucidado (BROOKS *et al.*, 2018).

A ultrassonografia é um grande aliado de complementação da mamografia e do exame físico no diagnóstico das doenças mamárias, principalmente na diferenciação de nódulos sólidos e císticos. A orientação de métodos intervencionistas na mama, como por exemplo, biopsia de nódulos suspeitos, são importantes para o diagnóstico de patologias mamárias. Observa-se que uma das limitações da ultrassonografia é a não detecção de microcalcificações, manifestações estas mais comuns dos *carcinomas ductais in situ* da mama (BRIGHT *et al.*, 1988).

A ressonância magnética apresenta elevada sensibilidade para detecção de câncer de mama em particular as lesões ocultas no exame físico, na mamografia e ultrassonografia sendo utilizada cada vez mais atualmente (BROOKS *et al.*, 2018).

Quando é detectada uma alteração em um método de imagem, é preciso determinar se ela é benigna ou potencialmente maligna. Suas alterações serão determinadas pela avaliação de suas características morfológicas evolutivas. Devido à baixa especificidade da mamografia, da ultrassonografia e da ressonância magnética, biopsias e segmentos precoces muitas vezes são realizados. Esta baixa especificidade dos métodos é devido a sobreposição de imagens de lesões benignas e malignas nos exames realizados, assim como a falta de padronização e entendimento do valor preditivo de cada critério utilizado para laudar os exames (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003).

O artigo de Chala e Barros (2007) refere-se ao emprego da ultrassonografia e o seu valor preditivo em relação aos nódulos mamários os quais podem se

apresentar de formas variadas, as quais podem apresentar maior ou menor risco de malignidade.

Com melhor entendimento do valor preditivo dos vários critérios, isolados ou combinados nos diferentes métodos de imagem temos um bom avanço para diminuir o número de biopsias com resultados benignos. Apesar desses métodos apresentarem bom valor preditor mas o diagnóstico de certeza só é possível com o exame histopatológico e imunohistoquímico, que são os exames padrão-ouro (CHALA; BARROS, 2007).

A densidade mamográfica parece estar associada a maior risco de câncer de mama. No entanto, os resultados de estudos sobre as associações entre hormônios sexuais endógenos e densidade mamográfica são conflitantes (BROOKS *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

Analisar os níveis séricos de esteroides sexuais e receptores hormonais com a densidade mamográfica em mulheres após a menopausa, no momento do diagnóstico de câncer de mama.

4 MÉTODOS

Este estudo é do tipo documental e exploratório, com 50 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, do serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, localizado no município de Campos dos Goytacazes, interior do Estado do Rio de Janeiro.

4.1 Critérios de inclusão

Foram avaliadas mulheres na pós-menopausa com câncer de mama que fizeram a mamografia e a dosagem dos esteroides sexuais e receptores hormonais.

4.2 Critérios de exclusão

- Mulheres no menacme;
- Menopausa pós-quimioterapia ou radioterapia;
- Mulheres em uso de Tamoxifeno ou similar;
- Mulheres com menopausa cirúrgica em decorrência de anexectomia ou histerectomia total;
- Mulheres em TH (Terapia hormonal);
- Pacientes com hepatopatias e/ou nefropatias;
- Mulheres pós-cirurgia bariátrica.

4.3 Amostra do estudo

A amostra deste estudo é do tipo não probabilística de conveniência de registro hospitalar (UNACON) do Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), um total de 50 mulheres com câncer de mama.

4.4 Variáveis de interesse do estudo

Os exames solicitados às pacientes com câncer de mama foram realizados no HEAA:

- Exames laboratoriais: FSH, LH, Estradiol, Estrona, Progesterona, Testosterona e SHBG.
- Receptores hormonais de estrogênio e progesterona.
- Mamografia Digital.
- Medidas antropométricas: peso, altura, circunferência abdominal (CAb) e índice de massa corporal (IMC).

As medidas antropométricas foram realizadas com as mulheres descalças, só com um avental, em posição ereta e estando na plataforma da balança de dorso. A aferição do peso foi em quilogramas (kg) em balança mecânica da marca Filizola, carga máxima 150 kg, com régua antropométrica da marca Welmy e a altura em centímetros (cm). A circunferência abdominal (CAb) em centímetros (cm) que foi tomada entre as costelas e a crista ilíaca. O Índice de massa corpórea (IMC) foi obtido dividindo o peso(Kg) pela altura(M) ao quadrado. Quando o IMC estiver entre 18,5 e 24,9 temos eutrofia, 25 a 29,9 sobrepeso e acima de 30 obesas. Em relação à CAb, foi considerado dentro da normalidade quando for menor ou igual a 88 cm e aumentado quando maior que 88 cm. Os esteroides sexuais assim como os outros hormônios e a globulina carreadora de esteroides sexuais (SHBG) foram realizadas no laboratório de análise clínica do HEAA, de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1 – Variáveis, equipamentos, métodos e marcas utilizadas

VARIÁVEIS	EQUIPAMENTO	MÉTODO	MARCA	REGISTRO ANVISA
FSH	Vitros 5600	Quimioluminescência	Ortho Clinical Diagnostic	81246986688
LH	Vitros 5600	Quimioluminescência	Ortho Clinical Diagnostic	81246986800
ESTRADIOL	Vitros 5600	Quimioluminescência	Ortho Clinical Diagnostic	81246986801
ESTRONA	Nexgen Four	Enzimaimunoensaio	DBC	80213250301
PROGESTERONA	Vitros 5600	Quimioluminescência	Ortho Clinical Diagnostic	81246982531
TESTOSTERONA	Vitros 5600	Quimioluminescência	Ortho Clinical Diagnostic	81246986823
SHBG	Architect	Quimioluminescência	Abbott	80146501359

Fonte: dados da pesquisa (2020).

Utilizando a classificação de BI-RADS (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003), as mamas podem ser denominadas:

- a) Mamas predominantemente adiposas;
- b) Mamas com densidade fibroglandulares esparsas;
- c) Mamas heterogeneamente densas, o que pode ocultar pequenos nódulos;
- d) Mamas extremamente densas, o que pode diminuir a sensibilidade da mamografia.

Assim, segundo a American College of Radiology (2003), as mamas “a” e “b” são consideradas não densas e as “c” e “d”, densas.

As variáveis demográficas e antropométricas observadas foram: idade (anos), peso (kg), altura (cm), IMC (kg/m²), idade da menopausa e tempo de menopausa (anos). As variáveis laboratoriais foram: níveis de FSH, LH, Estradiol, Estrona, Progesterona, Testosterona e SHBG.

4.5 Categoria de mamografias

Artigos publicados na Revista de Radiologia Brasileira determinam os critérios de interpretação das lesões mamárias. Um artigo avalia a capacidade preditiva para malignidade nas categorias 3, 4 (A, B e C) e 5 do BI-RADS (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2003) em lesões não palpáveis na mama. O BI-RADS, ao padronizar os critérios empregados para caracterizar as lesões nestes métodos facilitou a tomada de condutas. Seguem as categorias BI-RADS na Mamografia:

Categoria 0: avaliação incompleta, necessária avaliação adicional.

Categorias 1 e 2: nenhuma evidência mamográfica sugestiva de malignidade.

Categoria 3: achados mamográficos provavelmente benigno (controle precoce).

Categoria 4: presença de anormalidade suspeita (biopsia deverá ser indicada). Subdivide-se em A, B e C.

Categoria 5: achados altamente sugestivos de malignidade.

Categoria 6: biopsia prévia com diagnóstico de câncer.

As mamografias de mamas densas sem definição das alterações mamográficas são classificadas como categoria ZERO. Enquanto as mamografias

de mamas não densas, na ausência de alterações radiológicas , são classificadas como categoria 1 ou 2.

4.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o IBM® SPSS® Statistics versão 21. As variáveis quantitativas foram descritas sejam em gráficos ou em tabelas na forma de média \pm erro - padrão (EP). As variáveis categóricas foram descritas na forma de contagem (n) e frequência percentual (%) nas tabelas de contingências. A distribuição dos dados quantitativos foi testada pelo teste Shapiro-wilk. Para os dados que obedeceram a distribuição normal ($p > 0,05$) foi utilizada estatística paramétrica para a inferência, utilizando-se o teste t de Student não pareado para comparação de duas amostras. Para os dados com distribuição não normal ($p < 0,05$) utilizou-se para inferência o teste U de Mann-Whitney. As associações entre variáveis categóricas nas tabelas de contingência foram analisadas usando-se o teste de independência Qui-quadrado, havendo-se associação também foi calculado o Odds ratio com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para todas as inferências foi adotado um índice de significância de 5% ($\alpha = 5\%$).

4.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa foi realizada no Serviço de Ginecologia e Mastologia do Hospital Escola Álvaro Alvim após a autorização de seu Diretor Clínico para que se realizasse o levantamento de dados dos prontuários. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensando por se tratar de dados de prontuário.

5 RESULTADOS

Um total de 50 pacientes do sexo feminino foram analisadas, todas com diagnósticos de câncer de mama, com idade de $61,6 \pm 8,5$ anos, com estatura de $1,58 \pm 0,07$ metros, massa corporal de $70,0 \pm 14,8$ kg e IMC de $27,9 \pm 5,3$ Kg/m² e circunferência abdominal de $95,0 \pm 1,6$ cm. As participantes foram divididas em dois grupos de acordo com a variável dependente Mamografia de mama densa (MMG de mama densa), gerando-se um grupo com 23 mulheres e outro grupo MMG de mama não densa ,gerando um grupo de 27 mulheres. Os dados demográficos divididos nesses dois grupos estão sumarizados na Tabela 1 não se verificando diferença entre as variáveis exceto na circunferência abdominal na qual se verificou uma maior perimetria nas mulheres do grupo MMG de mama não densa ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Características demográficas das pacientes com câncer de mama na pós menopausa, divididas de acordo com MMG de mamas densas

Variável	MMG densa	Média	Desv. pad	p-valor
Idade (anos)	SIM	59,783	6,653	0,152
	NÃO	63,259	9,678	
Idade menarca (anos)	SIM	12,304	1,869	0,387
	NÃO	12,704	1,353	
Idade menopausa (anos)	SIM	49,391	3,627	0,101
	NÃO	51,037	3,334	
Massa (Kg)	SIM	66,452	16,368	0,110
	NÃO	73,198	12,916	
Altura (m)	SIM	1,565	0,064	0,122
	NÃO	1,597	0,080	
IMC (m/Kg ²)	SIM	27,063	6,194	0,304
	NÃO	28,619	4,353	
Circunferência abdominal (cm)	SIM	91,674	13,377	0,033
	NÃO	99,222*	10,942	

(*) MMG - mamografia

(*) Diferença significativa pelo teste t de Student para amostras não pareadas ($p < 0,05$).

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Ao se verificar o tipo histológico dos tumores verificou-se que os mais frequentes foram, respectivamente, o Carcinoma Ductal Invasivo (CDI), acometendo

40 pacientes (80%), o Carcinoma Lobular (CL), acometendo 5 pacientes (10%), o Carcinoma Ductal In Situ (CDIS), acometendo 3 pacientes (6%) e o menos frequente foi o papilar acometendo apenas 2 pacientes (4%). Ao se fazer uma associação entre a MMG e o tipo histológico (Tabela 2) o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 1,825$; p-valor = 0,61].

Tabela 2 – Associação entre MMG de mamas densas e tipo histológico em mulheres com câncer de mama na pós menopausa

MMG densa	Tipo histológico					Total	X ²	p
	CDI	CL	Papilar	CDIS				
SIM	n	20	1	1	1	23	1,825	0,61
	%	87,0%	4,3%	4,3%	4,3%	-		
NÃO	n	20	4	1	2	27		
	%	74,1%	14,8%	3,7%	7,4%	-		
Total	n	40	5	2	3	50		

MMG – Mamografia; CDI – Carcinoma Ductal Invasivo; CL – Carcinoma Lobular; CDIS – Carcinoma Ductal in Situ.

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Ao se classificar a composição corporal das participantes através do IMC, verificou-se que 2 (4%) se apresentaram com baixo peso, 13 (26%) eram eutróficas, 19 (38%) tinham sobrepeso, 11 (22%) eram obesas grau I, 4 (8%) foram classificadas com obesidade grau II e apenas 1 (2%) tinha obesidade grau III. Ao se fazer uma associação entre a MMG e a classificação da composição corporal (Tabela 3), o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 5,539$; p-valor = 0,354].

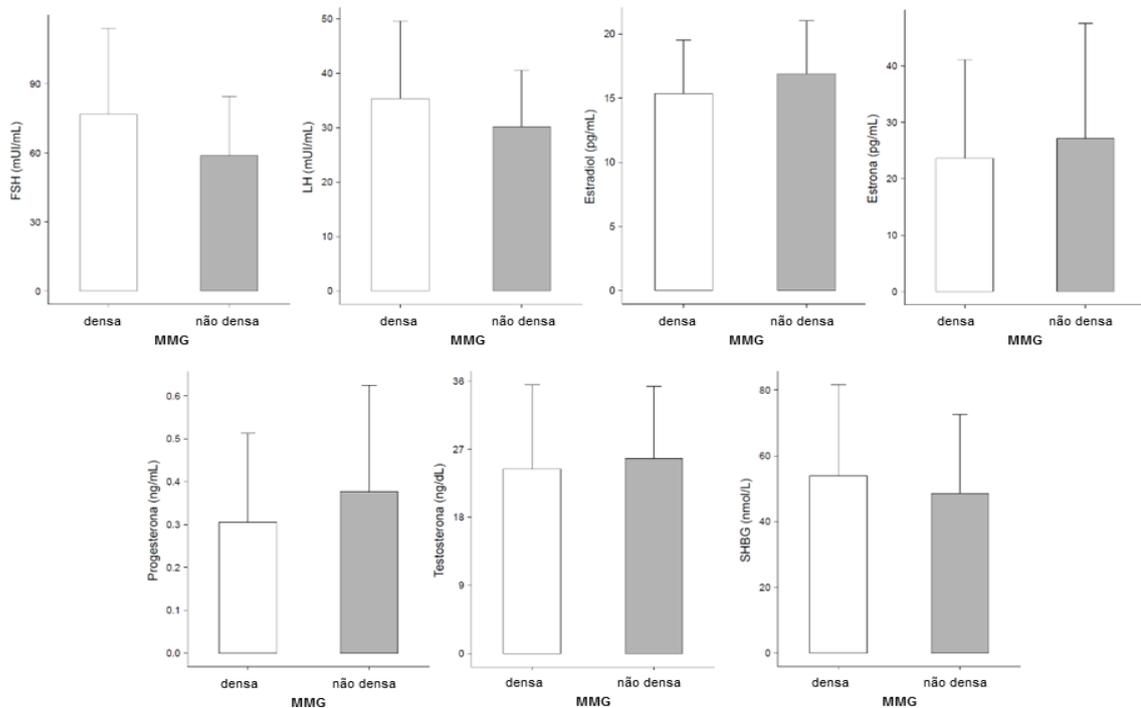
Tabela 3 – Associação entre MMG de mamas densas e Classificação da composição corporal das mulheres com câncer de mama na pós menopausa

MMG densa	Classificação da composição corporal						Total	X ²	p-valor	
	Baixo peso	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade						
				Grau I	Grau II	Grau III				
SIM	n	2	7	8	3	2	1	23	5.539	0.354
	%	8,7%	30,4%	34,8%	13,0%	8,7%	4,3%			
NÃO	n	0	6	11	8	2	0	27		
	%	0,0%	22,2%	40,7%	29,6%	7,4%	0,0%			
Total	n	2	13	19	11	4	1	50		

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Ao se comparar os níveis dos hormônios folículo estimulante verificou-se no grupo MMG de mama densa $76,7 \pm 37,4$ m UI/mL e no grupo MMG de mama não densa $58,8 \pm 25,7$ mUI/mL ($t = 1,99$; p -valor = 0,52). Os níveis do hormônio luteinizante foram no grupo MMG de mama densa de $35,4 \pm 14,2$ mUI/mL e no grupo MMG de mama não densa de $30,1 \pm 10,5$ mUI/mL ($t = 1,5$; p -valor = 0,14). Os níveis do hormônio estradiol foram no grupo MMG de mama densa de $15,4 \pm 4,2$ mUI/mL e no grupo MMG de mama não densa de $16,9 \pm 4,1$ mUI/mL ($t = 1,3$; p -valor = 0,21). Os níveis do hormônio estrona foram no grupo MMG de mama densa de $23,7 \pm 17,5$ pg/mL e no grupo MMG de mama não densa de $27,1 \pm 20,4$ pg/mL ($t = 0,6$; p -valor = 0,53). Os níveis do hormônio progesterona foram no grupo MMG de mama densa de $0,31 \pm 0,21$ ng/mL e no grupo MMG de mama não densa de $0,38 \pm 0,25$ ng/mL ($t = 1,1$; p -valor = 0,29). Os níveis do hormônio testosterona foram no grupo MMG de mama densa de $24,4 \pm 11,1$ ng/dL e no grupo MMG de mama não densa de $25,8 \pm 9,5$ ng/dL ($t = 0,5$; p -valor = 0,63). Os níveis do SHBG foram no grupo MMG de mama densa de $53,9 \pm 27,6$ nmol/L e no grupo MMG de mama não densa de $48,6 \pm 24,0$ nmol/L ($t = 0,7$; p -valor = 0,48). O comportamento dos níveis hormonais nos respectivos grupos de MMG podem ser observados na Figura 1.

Figura 1 – Comparação dos níveis hormonais entre os grupos MMG de mama densa e MMG de mama não densa. Não se verificou diferença significativa em nenhuma das comparações com o teste t de Student ($p > 0.05$). FSH-Hormônio Folículo Estimulante, LH-Hormônio Luteinizante, SHBG-Globulina ligadora de hormônios sexuais



Fonte: dados da pesquisa (2021).

Ao se investigar uma associação entre MMG de mama densa ou MMG de mama não densa com a classificação dos níveis dos hormônios (baixo, normal ou elevado) verificou-se que com hormônio folículo estimulante o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 4,5$; p -valor = 0,11]. Com o hormônio luteinizante o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 0,08$; p -valor = 0,78]. Com o estradiol o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 0,0$; p -valor = 0,91]. Com o hormônio estrona o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 0,06$; p -valor = 0,81]. Com o hormônio progesterona o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 0,32$; p -valor = 0,57]. Com o hormônio testosterona o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 1,04$; p -valor = 0,31]. Com a SHBG o teste Qui quadrado de independência também mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2 = 0,206$; p -valor = 0,65]. As tabelas de contingência estão sumarizadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Associação entre MMG de mama densa e classificação dos níveis hormonais em mulheres com câncer de mama na pós menopausa. Não se verificou associações entre MMG de mama densa e a classificação dos níveis hormonais ($p>0.05$)

Hormônio	MMG densa	Classificação dos níveis hormonais			Total	X ²	p-valor
		Baixo	Normal	Elevado			
		FSH	Sim	0			
Não	1	26	0	27			
Total	1	46	3	50	-	-	
LH	Sim	2	21	0	23	0,081	0,777
	Não	3	24	0	27		
	Total	5	45	0	50		
Estradiol	Sim	14	9	0	23	0,013	0,908
	Não	16	11	0	27		
	Total	30	20	0	50		
Estrona	Sim	11	12	0	23	0,057	0,811
	Não	12	15	0	27		
	Total	23	27	0	50		
Progesterona	Sim	0	23	0	23	0,32	0,572
	Não	0	27	0	27		
	Total	0	50	0	50		
Testosterona	Sim	5	18	0	23	1,044	0,307
	Não	3	24	0	27		
	Total	8	42	0	50		
SHBG	Sim	1	22	0	23	0,206	0,650
	Não	2	25	0	27		
	Total	3	47	0	50		

FSH – hormônio folículo estimulante; LH – hormônio luteinizante; SHBG – globulina ligadora de hormônios sexuais.

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Ao pesquisar se as participantes tinham amamentado em pelo uma gestação, verificou-se que 38 (76%) tinham amamentado e que 12 (24%) não tinham amamentado. Ao se fazer uma associação entre a MMG de mama densa e a amamentação (Tabela 5), o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$X^2= 2,715$; p -valor = 0,099].

Tabela 5 – Associação entre MMG de mama densa e amamentação em mulheres com câncer de mama na pós menopausa

MMG densa	Amamentação		Total	X ²	p-valor	
	SIM	NÃO				
SIM	n	15	8	15	2,715	0,099
	%	65,2%	34,8%	65,2%		
NÃO	n	23	4	23		
	%	85,2%	14,8%	85,2%		
Total	n	38	12	50	-	-

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Por fim, ao se verificar a frequência de Receptores EP positivos ou negativos, verificou-se que 38 (85,7%) tiveram receptores positivos e que 12 (14,3%) tiveram receptores negativos. Ao se fazer uma associação entre a MMG e os receptores EP positivos ou negativos (Tabela 6), o teste Qui quadrado de independência mostrou haver associação entre as variáveis [$X^2= 6,287$; p-valor = 0,012; OR: -1,925 e IC95%:-3,514 – 0,337] apontando que a MMG de mama não densa se associa com receptor EP positivo.

Tabela 6 – Associação entre MMG de mama densa e receptores EP em mulheres com câncer de mama na pós- menopausa

MMG densa	Receptores EP		Total	X ²	p-valor	Odds ratio (IC 95%)
	positivo	negativo				
SIM	n	7	8	15	6.287	0.012*
	%	46,7%	53,3%	41.7 %		
NÃO	n	18	3	21		(-3,514 – 0,337)
	%	85,7%	14,3%	58.3 %		
Total	n	38	12	50	-	-

Receptores EP – Receptores de Estrogênio e Progesterona

Fonte: dados da pesquisa (2021).

6 DISCUSSÃO

O câncer de mama é uma doença quase enigmática, com diversos tipos histológicos e fatores envolvidos na carcinogênese e carcinocinética que ainda não são totalmente compreendidos, posto que, existem determinantes hereditários, genéticos, epigenéticos e relacionados aos hábitos e estilo de vida (WOODS *et al.*, 2011; REESE *et al.*, 2017; BYRNE *et al.*, 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008; BROOKS *et al.*, 2018; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020).

Observou-se, em nosso trabalho, que não houve diferença estatística em relação a densidade mamográfica, com pequeno predomínio de câncer em mamas menos densas em pacientes com média idade de 61,6 anos. Com o avançar da idade as mamas tendem a ser mais lipossustituídas, o que poderia estar influenciando o resultado desta pesquisa. Esses achados não corroboram com as evidências dos trabalhos citados a seguir, em que a densidade mamária sugere ser fator de risco para o câncer de mama.

Alguns trabalhos correlacionaram a densidade mamográfica ao maior risco de câncer de mama em mulheres após a menopausa (FIGUEIRA *et al.*, 2003; GHORH *et al.*, 2008; SOUZA, 2014).

A idade está diretamente relacionada a densidade mamográfica (FIGUEIRA *et al.*, 2003) pois o processo de lipossustituição ocorre a partir dos 35 anos e de forma não necessariamente igual em todas as mulheres. A persistência dessa densidade ou atraso na lipossustituição que se estende após a menopausa pode estar associada ao maior risco para câncer de mama.

Vacek e Geller (2004) avaliaram 61,844 mulheres com o objetivo de verificar o risco de câncer de mama, levando em consideração os padrões mamográficos ACR-BIRADS. Também foram avaliadas características clínicas possivelmente relacionadas ao padrão mamográfico, como a idade da menopausa, índice de massa corpórea (IMC), nuliparidade, idade da primogestação e antecedentes familiares com câncer. No referido estudo, observou-se que a maioria das mulheres com mamas lipossustituídas encontrava-se após a menopausa e apresentava IMC elevado. Verificaram também que o câncer de mama se apresentava quatro vezes mais frequente nas mulheres com mamas extremamente densas, quando comparadas às mulheres com mamas totalmente lipossustituídas.

Bright *et al.* (1988) relacionaram resultados histológicos de biópsias em mulheres sem câncer de mama. Observaram que naquelas após a menopausa, a hiperplasia epitelial se associava ao padrão P2 de Wolfe e que as fibroses intra e extralobulares apareceram naquelas com padrão DY.

O padrão P2 é fibroductoglandular ocupando mais de um quarto do volume da mama. Já o padrão DY é fibroductoglandular ocupando quase toda a mama. Todos os dois padrões citados se referem às mamas densas.

McCormack e Santos Silva (2006) avaliaram 42 estudos revelando 14.134 casos de câncer de mama e 226.871 mulheres sadias. Observando padrões mamográficos de Wolfe e ACR-BIRADS, os autores verificaram estimativas de risco com tendência a aumento com o critério de Wolfe de 1,71 (P1- mamas não densas) e 3,98 DY (mamas densas). Os que usaram a classificação BIRADS mostraram risco relativo de 2,04 (D2- mamas menos densa) a 4,08 (D4 – mamas densas).

Guo *et al.* (2001), considerando que células epiteliais, mioepiteliais e fibroblastos estromais mamários comunicam-se através de sinais parácrinos, observaram que fatores de crescimento estromais poderiam determinar acúmulo de colágeno e proliferação celular epitelial, caracterizando mama radiologicamente densa. Foi encontrado maior quantidade de fator de crescimento IGF-1 e da proteína reguladora da matriz estromal TIMP-3, quando se comparou o tecido adjacente às lesões benignas de mulheres com mamas extremamente densas com aquelas com mamas lipossustituídas. Foram observados também maiores celularidades, área nuclear e depósito de colágeno em mulheres com mamas densas. Fazendo acreditar, de acordo com esse resultado, que a proliferação estromal e epitelial estariam associados a fatores específicos reguladores de crescimento. Foi proposto assim, que estes fatores IGF-1 e TIMP-3, poderiam influenciar a formação de tecidos responsáveis pelas densidades mamografias e dessa forma, poderiam estar associados ao risco de câncer de mama.

De acordo com as pesquisas de Stomper *et al.* (1996), Haiman *et al.* (2002), Lai *et al.* (2004) e Siqueira *et al.* (2004), foi observado que a maioria das pacientes (69,2%), após a menopausa, tinham mamas lipossustituídas. Porém, não se verificou associação estatisticamente significativa entre a idade da menopausa e a densidade mamográfica ($p=0,120$). Conclui-se que fatores demográficos (idade, idade da menarca, índice de massa corpórea) mostraram-se associados com a densidade mamográfica após a menopausa.

Em relação á circunferência abdominal e a densidade mamográfica os resultados do deste trabalho revelaram que mulheres com mamas não densas tinham média de circunferência abdominal de 99,22 centímetros e aquelas de mamas densas, a média da circunferência abdominal foi de 91,674 centímetros (houve diferença significativa). Acredita-se que isso ocorreu devido ao avançar da idade na pós-menopausa e conseqüente sedentarismo, período este, em que acontece maior acúmulo de gordura na região abdominal, associado ao aumento dos níveis de aromatase no tecido gorduroso periférico abdominal e no fígado. Para Key e Pike (1988 apud FRITZ; SPEROFF, 2015), essa enzima converte os androgênios em estrogênios, com isso os níveis de estrona podem estar aumentados nestas pacientes na pós-menopausa.

Quando se avaliou a classificação corporal das pacientes através do IMC (Índice de massa corpórea), neste trabalho, com a densidade mamográfica de acordo com MMG de mama densa e não densa, não houve diferenças estatísticas. Onde o IMC médio foi de 27,9. A maior proporção das mulheres apresentava-se com sobrepeso 19 (38%) com massa corporal média de 70 kg e média estatura de 1,58 metros e apenas 1 (2%) tinha obesidade grau III (Tabela 3). O teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$\chi^2=5,539$; p-valor=0,354].

Siqueira *et al.* (2004), em estudo retrospectivo tipo corte transversal, incluindo 144 mulheres com idade igual ou superior a 45 anos, observou-se que as mulheres com mamas densas apresentaram menor peso (60,5vs 71,0 Kg – $p < 0,01$), menor IMC (25,9vs 31,0 Kg/m – $p, 0,01$).

A probabilidade de apresentar mamas densas diminuiu em mulheres com peso superior a 67Kg (OR= 4,0; IC 95%: 1,50-10,66), IMC superior a 30 Kg/m (OR=6,69; IC 95%: 2,54- 17,65). Estes dados apresentados de acordo com o autor citado, corrobora com os achados nesta pesquisa, onde as pacientes tinham média idade de 61,6 anos, médio IMC de 27 e média massa corporal de 70 kg, com pequeno predomínio de mamas menos densas (liposubstituídas).

Ao pesquisar se as participantes tinham amamentado, verificou-se que 38 (76%) tinham amamentado e que 12 (24%) não tinham amamentado. Ao se fazer uma associação entre a MMG de mama densa e a amamentação (Tabela 5), o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$\chi^2=2,715$; p-valor=0,099].

De acordo com os resultados encontrados em nosso trabalho, nota-se que a maior parte das pacientes (76%) amamentaram e provavelmente tiveram maior número de filhos. Sabe-se que com a amamentação e a multiparidade ocorre maior lipossustituição do parênquima mamário. Quando fizemos a associação entre pacientes que amamentaram e as densidades mamográfica não tiveram relevância estatística.

Nesta pesquisa, comparamos os níveis hormonais entre os grupos de MMG de mama densa e MMG de mama não densa. Não se verificou diferença significativa em nenhuma das comparações com o teste t de Student ($p > 0.05$). FSH – hormônio folículo estimulante, LH – hormônio luteinizante, E2 – estradiol, E1 – estrona, PROG – progesterona, TEST – testosterona e SHBG – globulina ligadora de hormônios sexuais.

A análise estatística para investigação de uma associação entre mamografia de mama densa e não densa com a classificação dos níveis hormonais (baixo, normal ou elevado) utilizando o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis (Tabela 4). Os esteroides sexuais, mesmo que acarretem diferenciação celular ao estimularem a atividade proliferativa mamária, podem propiciar alterações carcinocinéticas e celulares (VICELLI; GURGEL; ALVARENGA, 2006).

Brooks *et al.* (2018) relacionaram a densidade mamária com hormônios séricos (esteroides sexuais) em mulheres na pós-menopausa e demonstraram que concentrações endógenas de estrogênio podem estar positivamente associadas ao risco de câncer de mama. Em nossos resultados, as dosagens dos níveis de esteroides sexuais, FSH, LH e SHBG demonstrados acima, não tiveram relevância estatística.

Em nosso estudo, onde as mulheres se encontravam na pós-menopausa, com câncer de mama, falência ovariana, menos esteroides sexuais (E2, E1, PROG e TEST) ou sem a influência deles, não houve alteração estatística na densidade mamográfica das pacientes, onde pela conversão periférica teríamos nível mais elevado da estrona (E1) interferindo no parênquima mamário e seus receptores hormonais, o que não se confirmou. Observamos apenas maior perimetria no grupo de mulheres de MMG de mamas não densas.

Ao se correlacionar nesta pesquisa o tipo histológico dos tumores com MMG de mama densa e não densa constatou-se não haver diferença estatística. O CDI

(carcinoma ductal invasivo) foi o predominante comprometendo 40 pacientes (80%) dentre os outros cânceres de mama, confirmando as estatísticas atuais. O carcinoma invasivo sem outras especificações - SOE, corresponde a mais de 75% dos cânceres invasivos de mama, possui potencial metastático e para o seu tratamento vai depender do estágio da doença e estudo imuno-histoquímico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

Em relação aos tipos especiais (menos frequentes) o Lobular acometeu cinco pacientes (10%), o in situ acometeu três pacientes (6%) e o papilar acometeu apenas dois pacientes (4%). Ao se fazer uma associação entre a densidade mamográfica e o tipo histológico (Tabela 2) o teste Qui quadrado de independência mostrou não haver associação entre as variáveis [$\chi^2=1.825$;p-valor=0.61].

Os resultados sobre tipos histológicos não tiveram correlação com a densidade mamográfica, independente dos dados demográficos, perfil hormonal e receptores hormonais.

Souza *et al.* (2021), ao avaliarem 463 pacientes, verificaram que a mutação PVULL, que aumenta a ação do estrogênio foi mais presente (75%) nas mulheres com mamas mais densas. A cada gravidez a chance de ter mamas densas diminui 17% sendo provável fator protetor para o câncer de mama. A amamentação induz a diferenciação completa do epitélio mamário. O estrogênio determina maior proliferação celular na mama, aumentando o risco de mutações.

A imuno-histoquímica auxilia no tratamento de neoplasias por meio da definição do grau de expressão de oncoproteínas, permitindo a avaliação do comportamento biológico do tumor. Os tumores que expressam receptores de estrogênio (RE) e receptores de progesterona (RP) são menos agressivos e respondem melhor a hormônio terapia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021).

Por fim, ao se verificar nesta pesquisa a frequência de receptores hormonais (Estrogênio e progesterona) positivo ou negativo, constatou-se que 38 (85,7%) tiveram receptores positivos e que 12 (14,3%) tiveram receptores negativos. O teste Qui quadrado de independência mostrou haver associação entre as variáveis [$\chi=6.287$; p-valor = 0.012; OR: -1.925 e IC95%:-3.514-0.337] demonstrando que MMG de mama não densa se associa com receptores hormonais positivos.

Os Receptores Hormonais positivos assim como CDI foram predominantes. A mamografia de mama não densa também predominou o que nos leva a refletir em

relação a nossa hipótese deste estudo, de que os níveis de esteroides sexuais são menores após a menopausa. Não se espera que ocorra neste período, aumento da densidade mamográfica e nem tão pouco o aumento do risco de câncer de mama hormônio dependente. Estes dados sugerem que níveis hormonais de esteroides sexuais avaliados de forma isolada não tem relevância, posto que para sua atuação faz-se necessários receptores normais. Assim, em tese, é esperado que, além dos receptores de esteróides, podem existir outras variáveis ou mecanismos envolvidos na densidade mamográfica e na incidência do câncer de mama que tanto acomete nossas mulheres.

7 CONCLUSÃO

A hipótese inicial, de acordo com as evidências científicas, era que as mamas densas apresentassem maiores níveis circulantes de estrogênio e progesterona, e receptores positivos, mas, no entanto, os resultados desse estudo demonstraram que os receptores hormonais para estrogênio e progesterona positivos tem associação com mamografias de mamas não densas, mas não para mamografias de mamas densas em mulheres após a menopausa. Também não se observou alterações dos níveis de esteroides sexuais em relação as densidades mamográficas.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020**. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer**. Atlanta: American Cancer Society, 2008.
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)**. 4th ed. Reston: American College of Radiology, 2003.
- ATCHLEY, D. P. *et al.* Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA-Positive and BRCA - Negative Breast Cancer. **J Clin Oncol.**, New York, v. 26, n. 26, p. 1-10, 2008.
- BACHMANN, G. A. Androgen cotherapy in menopause: evolving benefits and challenges. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 180, p. 307-11, 1999.
- BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 278-299.
- BOYD, N. F. *et al.* Breasts tissue composition and susceptibility to breast cancer. **J Natl Cancer Inst.**, [S. l.], v. 102, p. 1224-37, 2010.
- BOYD, N. F. Mamographic density and risk of breast cancer. **Am. Soc. Clin. Oncol.: Educ. Book.**, [S. l.], n. 2013, p. 57-62, 2013.
- BLAND, K. I.; COPELAND, E. M. **A mama: tratamento compreensivo das doenças benignas e malignas**. São Paulo: Manole, 1994.
- BROOKS, J. D. *et al.* MRI background parenchymal enhancement, breast density and sérum hormones in postmenopausal women. **International Journal of Cancer**, Canadá, v. 1, p. 1-20, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31370>. Acesso em: 4 jun. 2019.
- BRIGHT, R. A. *et al.* Relationship between mamographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. **Cancer**, [S. l.], v. 61, p. 266-271, 1988.
- BYRNE, C. *et al.* Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. **Oxford University Press**, Oxford, v. 3, p. 1-7, jan. 2017.
- CAI, Q. *et al.* Genetic polymorphisms in the estrogen receptor α gene and risk of breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 853-9, 2003.
- CARLSTROM, K. *et al.* Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. **Maturitas**, Limerick, v. 10, p. 297-306, 1988.

CHALA, L. F.; BARROS, N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. **Radiol. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 1, p. 1-3, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000100001. Acesso em: 4 jun. 2019.

CLENDENEN, T. *et al.* Genetic variants in hormone-related genes and risk of breast cancer. **Plos one**, San Francisco, n. 8, p. 367-72, 2013.

CORVELHO, C. M. Predisposição genética ao câncer. **Fleury**, 2002. Disponível em: http://www.fleury.com.br/medico/saude_da_mulher. Acesso em: 5 set. 2020.

CRANDALL, C. J. Sex steroid metabolismo polymorphisms and mammographic density in pre – and early perimenopausal women. **Breast Cancer Res.**, Dordrecht, v. 11, p. 1-15, 2009.

DONEGAN, W. L.; SPRATT, J. S. (ed.). Cancer of the Breast. **WB Saunders**, Philadelphia, v. 2, p. 303-335, 1988.

DOUGLAS, C. R. **Pato Fisiologia Geral: mecanismo da doença**. São Paulo: Robe editorial, 2000. p. 1092-1126.

DOWSETT, M. *et al.* Supression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone – releasing hormone agonist goserelin. **J Clin Endocrinol Metab**, Philadelphia, v. 66, p. 672-7, 1988.

FIGUEIRA, R. N. M. *et al.* Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. **Radiol. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, p. 287-29, 2003.

FRANCO, J. M. **Mastologia, formação do especialista**. Rio de Janeiro: Editora Ateneu, 1997.

FRITZ, M. A.; SPEROFF, L. B. Biossíntese Hormonal, Metabolismo e Mecanismo de Ação. *In*: FRITZ, M. A.; SPEROFF, L. B. **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2015. p. 29-104.

GHORH, K. *et al.* Association of mamographic Density With the Pathology of Subsequent Breast Cancer among Postmenopausal Women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 17, n. 4, p. 872-9, 2008.

GORDON, G. B. *et al.* Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. **Cancer Res.**, Philadelphia, v. 50, p. 3859-62, 1990.

GRONEMEYE, H.; GUSTADSSON, J. A.; LAUDET, V. Principles for modulation of nuclear receptor superfamily. **Nature**, Reino Unido, v. 3, p. 950-64, 2004.

GUO, Y. P. *et al.* Growth factores and stromal matrix proteins associated with mamographic densities. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 10, p. 243-248, 2001.

GYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Editora: Elsevier, 2011.

HAIMAN, C. A. *et al.* Genetic determinants of mamographic density. **Breast Cancer Res.**, Dordrecht, v. 4, p. 1-6, 2002.

HARRIS, J. R. *et al.* **Diseases of breast**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.

HARVEY, J. A.; BOVBJERG, V. E. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. **Radiology**, Estados Unidos, n. 230, p. 29-41, 2004.

HELZLSOUER, K. J. *et al.* Relationship of prediagnostic serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing premenopausal breast cancer. **Cancer Res.**, Philadelphia, v. 52, p. 1-4, 1992.

HOLLENBECK, S.; KEELY, P.; SEEWALDT, V. Mammographic density. **Am. Soc. Clin. Oncol.:** Educ. Book., [S. l.], n. 2013, p. 63-69, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Falando sobre câncer de mama**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2018:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil:** síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2020.** Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Atlas da Mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 18 jan. 2021.

JORDE, L. B. *et al.* **Genética Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 197-221.

KEY, T. J. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. **Steroids**, Oxford, v. 76, p. 812-15, 2011.

KILPIVAARA, O.; AALTONEN, L. A. Diagnostic cancer genome sequencing and LONGCOPE, C. Androgen metabolism and the menopause. **Semin Reprod Endocrinol**, [S. l.], v. 16, p. 111-5, 2013.

LAI, J. H. *et al.* A polymorphic locus in the promoter region of the IGFBP -3 gene is related to mammographic breast density. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 13, n. 4, p. 573-82, 2004.

LONGCOPE, C. *et al.* Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years. **Maturitas**, Limerick, v. 8, p. 189-96, 1986.

MCCORMACK, V. A.; SANTOS SILVA, I. S. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 15, n. 6, p. 1159-68, 2006.

MEDINA, D. Mammary Tumorigenesis in Chemical Carcinogen-Treated Mice. I. Incidence. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, Chicago, v. 53, p. 213-221, 1974.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Biologia do Câncer. **Academia de Ciência e Tecnologia**, 2002. Disponível em: <http://gg.gg/w6rqw>. Acesso em: 06 set. 2020.

NORA, J. J.; FRASER, F. C. **Genética Médica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 241-250.

NAZÁRIO, A. *et al.* **Mastologia: Conduas Atuais**. São Paulo: Manole, 2016.

OLIVEIRA, K. D. *et al.* Chemical carcinogenesis by DMBA (7,12-dimethylbenzanthracene) in female BALB / c mice: new facts. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 125-133, 2015.

ORENTREICH, N. *et al.* Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration throughout adulthood. **J Clin Endocrinol Metab**, [S. l.], v. 59, p. 551-5, 1984.

PICHARD, C. *et al.* Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. **Maturitas**, Limerick, v. 60, p. 19-30, 2008.

PINES, A. *et al.* Recomendações Atualizadas da IMS sobre a Terapia Hormonal Pós-menopausa. **Flascym**, 2007. Disponível em: http://www.flascym.org/ims_updated_recommendations_on_postmenopausal_hormone_therapy_27_02_07_portuguese.pdf. Acesso em: 4 jun. 2019.

PISANO, E. D. *et al.* Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 353, p. 1773-1783, 2005.

RAMOS, E. H. M. *et al.* Association between estrogen receptor gene polymorphisms and breast density in postmenopausal woman. **Climacteric**, London, v. 1, n. 12, p. 490-501, 2009.

REESE, D. *et al.* Breast density does not impact the ability of Videssa Breast to detect breast cancer in women under age 50. **Plos One**, San Francisco, v. 25, p. 1-9, 2017.

ROMIEU, I. *et al.* Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study. **Sci Rep.**, [S.l.], v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.

SHOKOUH, T.; EZATOLLAH, A. Interrelationships between Ki67, HER2/neu, p53, ER and PR status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in breast carcinoma subtypes: retrospective-observational analytical study. **National Library Of Medicine**, Bethesda, v. 1, p. 1-30, 2015.

SILVEIRA, G. P. G. da; PESSINI, S.; SILVEIRA, G. G. da. **Ginecologia Baseada em Evidências**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

SIQUEIRA, R. F. C. B. *et al.* Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 45-52, fev. 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032004000100007&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 4 jun. 2019.

SOUZA, M. A. **Densidade mamográfica e polimorfismo do gene do receptor estrogênico em mulheres após a menopausa**. 2014. 236 f. Tese (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-26082014-113630/publico/MarileneAliciaSouza.pdf>. Acesso em: 12 maio 2021.

SOUZA, M. *et al.* Polymorphisms in the Estrogen Receptor Alpha Gene and Mammographic Density Result Study in Brazilian Women. **Journal of Cancer Science & Therapy**, [S. l.], v. 3, p. 1-6, 7 jul. 2021.

SPEROFF, L.; GLASS, R. H.; KASE, N. G. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1995.

STOMPER, P. C. *et al.* Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. **Am J Roentgenol.**, [S.l.], v. 167, n. 5, p. 1261-5, 1996.

VACEK, P. M.; GELLER, B. M. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 13, n. 5, p. 715-22, 2004.

VAN DUIJNHOFEN, F. J. B. *et al.* Influence of estrogen receptor alpha and progesterone receptor polymorphisms on the effects of hormone therapy on mammographic density. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, New York, v. 15, n. 3, p. 462-7, 2006.

VICELLI, J. T.; GURGEL, M. S. C.; ALVARENGA, M. Histologia mamária após uso de esteróides sexuais - estudo em ratas. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 5, p. 369-374, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000500029. Acesso em: 4 jun. 2019.

VIEIRA, S. M. de S. **Qual a relação entre obesidade e câncer de mama?** 2016. Tese (Doutorado em Endocrinologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://drasuzanavieira.med.br/2016/10/03/obesidade-e-cancer-de-mama/>. Acesso em: 6 jul. 2019.

WOLFE, J. N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. **Am J Roentgenol**, [S.l.], v. 126, p. 1130-1137, 1976. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/179369>. Acesso em: 4 jun. 2019.

WOODS, R. *et al.* The Mammographic Density of a Mass Is a Significant Predictor of Breast Cancer. **Radiology**, Rio de Janeiro, v. 1, p. 417-425, fev. 2011.