

CRISTIANE DONIDA SILVERIO<sup>1</sup>

JORGE NAHAS-NETO<sup>2</sup>

ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS<sup>3</sup>

MARCOS MAURÍCIO DE OLIVEIRA GUAZZELLI<sup>4</sup>

MARINA AYABE GOMES<sup>5</sup>

ROGERIO DIAS<sup>6</sup>

# Efeito do raloxifeno sobre a densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa

*Effect of treatment with raloxifene on mammographic breast density in postmenopausal women*

## Artigos originais

### Palavras-chave

Pós-menopausa  
Menopausa  
Raloxifeno/uso terapêutico  
Neoplasias mamárias/quimioterapia  
Terapia de reposição de estrogênios  
Moduladores seletivos de receptor estrogênico  
Mamografia/métodos

### Keywords

Postmenopause  
Menopause  
Raloxifene/therapeutic use  
Breast neoplasms/drug therapy  
Estrogen replacement therapy  
Selective estrogen receptor modulators  
Mamography/methods

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar a densidade mamográfica (DM) de mulheres na pós-menopausa submetidas ao tratamento com raloxifeno. **MÉTODOS:** em estudo aberto prospectivo, não randomizado, avaliaram-se 80 mulheres (média de idade=61,1 anos). Quarenta pacientes receberam 60 mg/dia de raloxifeno e 40 mulheres compuseram o grupo não tratado (controle), pareadas pela idade e tempo de menopausa. O grupo tratado foi composto por pacientes com osteoporose da coluna lombar. Foram excluídas aquelas com história de cirurgia mamária e usuárias de terapia hormonal (TH) até seis meses prévios. A DM foi avaliada de forma qualitativa (subjetiva) e quantitativa (objetiva) em dois momentos: inicial e após seis meses de seguimento. As 320 mamografias (crânio-caudal e oblíqua) foram interpretadas qualitativamente pela classificação do Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) e quantitativamente pela digitalização computadorizada da imagem. Para análise estatística empregaram-se os testes *t*, Wilcoxon Mann-Whitney, correlação de Spearman e teste de concordância de kappa. **RESULTADOS:** na comparação estatística inicial, os grupos foram homogêneos para todas as variáveis analisadas (idade, tempo de menopausa, paridade, amamentação, TH prévia e índice de massa corpórea). Na DM inicial, pelos métodos qualitativo e quantitativo, houve correlação negativa com a idade, em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ). Para as demais variáveis analisadas, não houve correlação significativa. Após seis meses não se encontrou alteração na DM em 38 usuárias de raloxifeno e 38 controles pela análise qualitativa, enquanto que pela análise quantitativa, a imagem manteve-se inalterada em 30 usuárias de raloxifeno e em 27 controles ( $p > 0,05$ ). Observou-se fraco valor de concordância ( $kappa = 0,25$ ) entre a classificação de BI-RADS e a digitalização da imagem. **CONCLUSÕES:** mulheres na pós-menopausa com osteoporose, submetidas ao tratamento com raloxifeno por seis meses, não apresentaram alterações no padrão de DM.

## Abstract

**PURPOSE:** to evaluate changes in mammographic breast density in postmenopausal women using raloxifene. **METHODS:** in this clinical trial, 80 women (mean age=61.1 years) were studied prospectively. Forty patients received 60 mg/day raloxifene, and 40 women comprised the non-treated group (control), paired by age and time of menopause. The treated group was composed of patients with osteoporosis of the lumbar spine. Those with history of breast surgery and users of hormone therapy up to six months prior to the study were excluded. The breast density was assessed qualitatively (subjective) and quantitatively (objective) in two moments, initial and final, after a 6-month follow-up. The 320 mammograms (craniocaudal and oblique) were interpreted qualitatively by the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) classification and quantitatively by digital scanning and computer-assisted segmentation. For statistical analysis *t* test, Wilcoxon Mann-Whitney, Spearman correlation and the kappa index were used. **RESULTS:** on the initial statistical comparison, the groups were considered homogenous for the variables: analyzed age, time of menopause, parity, breast feeding, previous hormonal therapy and body mass index. Baseline breast density, by qualitative and quantitative methods, correlated negatively with the age in both groups ( $p < 0.05$ ). Concerning the other variables, there was no correlation. After six months, no

### Correspondência:

Jorge Nahas-Neto  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.  
Rubião Júnior, s/n  
CEP 18650-000 – Botucatu (SP)  
Fone: (14) 3811-6227  
Fax: (14) 3882-1933  
E-mail: netonahas@vol.com.br

### Recebido

13/09/2007

### Aceito com modificações

15/10/2007

Trabalho realizado no Setor de Climatério e Menopausa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médico Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutora, Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Mastologista do Centro de Doenças da Mama do Hospital Regional Sorocabana de Botucatu – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Acadêmica de Medicina; Bolsista de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

<sup>6</sup> Livre Docente, Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

alteration was observed in the mammographic breast density in 38 women of raloxifene group and 38 of the control group, by qualitative method. However, by quantitative method, no alteration was observed in 30 women of the raloxifene group and 27 controls ( $p>0.05$ ). It was observed a weak agreement rate ( $\kappa=0.25$ ) between the BI-RADS classification and digital scanning/computer-assisted segmentation. **CONCLUSIONS:** in post-menopausal women with osteoporosis, submitted to raloxifene treatment for six months, no alterations were observed on the mammographic breast density.

## Introdução

O câncer de mama representa uma das principais causas de morte por câncer nas mulheres ocidentais. Aproximadamente dois terços dos casos desta morbidade manifestam-se na menopausa. A mamografia é reconhecida como importante instrumento no diagnóstico de pequenos tumores ocultos e no rastreamento do câncer de mama, reduzindo a taxa de mortalidade em até 30% em mulheres na pós-menopausa<sup>1</sup>. Alterações no padrão da densidade da mama pelo exame mamográfico refletem diferenças da quantidade dos tecidos estromal, epitelial e gorduroso. As células estromais e epiteliais são radiograficamente densas, caracterizadas na mamografia pela cor branca; em contrapartida, o tecido gorduroso é radiotransparente e de cor preta<sup>2</sup>. Há consenso na literatura de que a mama densa vista pelo exame mamográfico representa fator de risco para desenvolvimento do câncer de mama<sup>3-5</sup>.

Além do padrão denso mamográfico, existem outros fatores de risco para o câncer de mama, como a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, alterações genéticas e outros mecanismos de genes ainda desconhecidos<sup>6</sup>. O aumento da densidade mamográfica (DM) associa-se à diminuição da sensibilidade da mamografia, necessitando de exames complementares e, muitas vezes, biópsias mamárias desnecessárias<sup>7</sup>. Além da própria constituição mamária, outra razão que aumenta a DM é o uso da terapia de reposição hormonal na pós-menopausa<sup>8</sup>.

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs) constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva, exercendo efeitos em diferentes tecidos-alvo. O mecanismo de ação dessas drogas é complexo, envolvendo diferenças na expressão de receptores estrogênicos  $\alpha$  e  $\beta$  nos tecidos, a conformação que o receptor adquire após a ligação com cada um dos tipos de SERMs e a disponibilidade local de proteínas co-reguladoras, que podem ser ativadoras ou repressoras. O resultado de todos esses efeitos será uma ação agonista ou antagonista nos diferentes tecidos<sup>9</sup>. O cloridrato de raloxifeno é um SERM com ação estrogênica no tecido ósseo e antiestrogênica na mama e no útero, aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa<sup>10</sup>.

Estudos multicêntricos envolvendo o raloxifeno demonstraram diminuição da incidência de câncer de

mama invasivo receptor estrogênico positivo<sup>10-13</sup>. O estudo Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (More)<sup>10</sup> determinou o efeito da terapia com raloxifeno em 7.705 pacientes na pós-menopausa com risco de fratura vertebral e não-vertebral. Vários indicadores foram avaliados, entre eles a incidência de câncer invasivo de mama. Foram diagnosticados 79 casos de câncer de mama em toda população estudada, com redução na incidência de 72% nas pacientes usuárias de raloxifeno comparadas às do grupo placebo. Recentemente, o Study of Tamoxifen and Raloxifene (Star)<sup>12</sup> e o Raloxifene Use for the Heart (Ruth)<sup>13</sup> também demonstraram redução na incidência de câncer de mama invasivo receptor estrogênico positivo entre as usuárias de raloxifeno. Contudo, nesses estudos não há citação sobre o padrão da DM.

Pelo provável efeito antiproliferativo na mama, estudaram-se mulheres na pós-menopausa com osteoporose, submetidas ao tratamento com raloxifeno, analisando o padrão de DM.

## Métodos

O grupo populacional constituiu-se de pacientes acompanhadas no Ambulatório de Climatério e Menopausa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP), no período de novembro de 2004 a julho de 2006. Para participar deste estudo clínico aberto, não randomizado, foram selecionadas 80 mulheres na pós-menopausa, na faixa etária de 45 a 75 anos. Foram incluídas no estudo mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses, sem sintomas climatéricos. O grupo tratado foi composto por pacientes com diagnóstico densitométrico de osteoporose na coluna lombar. O grupo controle apresentava densidade mineral óssea normal à densitometria óssea da coluna lombar e fêmur. Foram excluídas mulheres com cirurgia mamária prévia, sangramento uterino anormal, alterações hepáticas e história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo e cânceres de mama e endométrio. Nenhuma paciente usava terapia hormonal (TH) até seis meses antes do estudo. Esclareceram-se aos indivíduos selecionados os objetivos e procedimentos a que seriam submetidos, assinando o consentimento livre e esclarecido exigência da resolução n.º 196/outubro/1996 do Conselho

Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Unesp.

As 80 pacientes selecionadas para este estudo foram alocadas em dois grupos: 40 mulheres pertenciam ao grupo tratado, que receberam 60 mg ao dia de cloridrato de raloxifeno (Evista®, Lilly), e 40 mulheres compuseram o grupo não tratado (controle), pareadas por idade e tempo de menopausa. As pacientes com osteoporose receberam suplementação de carbonato de cálcio (1.000 mg/dia) e vitamina D (600 UI/dia). Todas as pacientes foram seguidas por período de seis meses.

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

A DM foi avaliada em dois momentos, inicial (M0) e final (M1), após seis meses de seguimento. As mamografias foram analisadas nas incidências crânio-caudal e oblíqua, nos dois momentos, perfazendo-se um total de 320 imagens analisadas. As imagens foram adquiridas por meio de equipamento de alta resolução (Senographic 600T General Electric®, USA). Para a avaliação da DM foram utilizados dois métodos, o qualitativo (subjetivo) e o quantitativo (objetivo). A análise qualitativa foi realizada baseando-se na classificação do Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) do Colégio Americano de Radiologia (CAR)<sup>14</sup> da seguinte forma: 1, mama lipossustituída; 2, mama moderadamente densa; 3, mama heterogeneamente densa; 4, mama extremamente densa.

O método quantitativo foi realizado por meio da digitalização computadorizada das mamografias em scanner Lumiscan 150 (Lumisys®, CA), que é um digitalizador a laser específico para digitalização de filmes radiográficos. Em termos de resolução espacial, converte filmes radiológicos em imagens digitais com 1024x1250 pixels. A imagem digitalizada assume uma resolução de contraste com até 3.600 níveis de cinza. A imagem digital é a representação da imagem original de forma binária por meio de bits para assim ser interpretada pelo computador. O histograma de uma imagem é um

conjunto de números indicando o percentual de pixels naquela imagem que apresenta determinado nível de cinza. Os valores são apresentados por um gráfico em barras que fornece para cada nível de cinza o número de pixels correspondentes<sup>15</sup>. Um histograma no qual os pixels estão concentrados numa faixa pequena de valores indica imagem de baixo contraste e os pixels de maior intensidade estão associados a tecidos mais densos ou a lesões. Todos os programas utilizados para processar e classificar as imagens foram implementados em Delphi 7.0, juntamente com uma interface<sup>16</sup>. Os valores foram apresentados em porcentagens para que a análise se tornasse mais objetiva. É uma maneira de normatização de dados que facilita o processo de classificação. Foram considerados quatro valores: 1, até 25% de densidade; 2, de 25 a 50% de densidade; 3, de 50 a 75% de densidade; 4, mais de 75% de densidade.

Tanto na interpretação da DM de forma qualitativa como quantitativa, os profissionais envolvidos não tinham conhecimento de que grupo a paciente pertencia e nem mesmo em que momento foi realizado o exame mamográfico. Para comparação entre os grupos quanto às variáveis idade, tempo de menopausa, paridade e IMC, foi utilizado o teste *t*, com os resultados expressos em média e desvio padrão. Quanto ao antecedente familiar de câncer de mama, amamentação, uso prévio de TH e tabagismo, utilizou-se o teste de proporção simples com valores expressos em porcentagem. Para comparação da DM entre os momentos inicial e final, a análise estatística utilizada foi o teste não paramétrico de Wilcoxon para valores independentes, com resultados em mediana. O teste de concordância de kappa foi utilizado para comparar os métodos de interpretação da DM (valores de kappa: <0,0=ruim; 0,21-0,40=sofrível; 0,41-0,60=regular; 0,61-0,80=boa; 0,81-0,99=ótima; >1,00=perfeita). O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para examinar a correlação entre a densidade mamária inicial e a idade, tempo de menopausa, tempo de amamentação e massa corpórea. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para determinar as diferenças na densidade mamária entre as usuárias e não-usuárias de TH prévia. Em todas as análises efetuadas, os resultados estatísticos foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ , utilizando-se SPSS software 10.0 (Chicago, IL, USA).

## Resultados

As características clínicas iniciais das pacientes submetidas ao raloxifeno e aquelas do grupo controle foram submetidas à comparação, e os parâmetros estão representadas na Tabela 1. Verificou-se que

os grupos foram homogêneos para a maior parte das variáveis estudadas, não apresentando diferenças significantes. Observou-se que as pacientes pertencentes ao grupo controle apresentavam maior IMC, comparativamente ao grupo tratado com o raloxifeno. As médias do IMC de ambos os grupos foram classificadas como sobrepeso (IMC ≤29,9 kg/m<sup>2</sup>), conforme Tabela 1.

**Tabela 1 - Comparação entre as características clínicas iniciais das usuárias do raloxifeno (n=40) e do grupo controle (GC) (n=40).**

Variáveis	Raloxifeno (n=40)	Controle (n=40)	Valor de p
Idade (anos)	61,0±6,6	61,1±6,4	0,919*
Idade da menopausa (anos)	47,4±5,4	47,9±4,6	0,938*
Tempo de menopausa (anos)	13,5±6,8	13,1±7,5	0,792*
Paridade (nº. de filhos)	3,1±1,4	3,3±1,6	0,420*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,3±4,2	28,5±5,0	0,007*
Amamentação (%)	75,0	85,0	0,264**
AF câncer de mama (%)	17,5	17,5	1,00**
TH uso prévio (%)	42,5	45,0	0,822**
Tabagismo (%)	12,5	10,0	0,723**

IMC=índice de massa corpórea; AF=antecedente familiar; TH=terapia hormonal.

\*Diferença significativa se p<0,05 (teste t, valores em média±desvio padrão);

\*\*Diferença significativa se p<0,05 (teste de proporção simples, valores em porcentagem).

**Tabela 2 - Comparação entre a classificação da densidade mamográfica pelo método qualitativo do Colégio Americano de Radiologia (BI-RADS 1, 2, 3, 4) e pelo método quantitativo de digitalização computadorizada de imagens (1, 2, 3, 4), entre as usuárias de raloxifeno e o controle.**

Variável	Raloxifeno (n=40)	Controle (n=40)	Valor de p*
BI-RADS (inicial)	2	2	0,297
BI-RADS (6 meses)	2	2	0,313
Digitalização (inicial)	3	2	0,580
Digitalização (6 meses)	2	2	0,577

BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System. Classificação: 1=mama lipossustituída; 2=mama moderadamente densa; 3=mama heterogeneamente densa; 4=mama extremamente densa. Classificação da digitalização: 1=até 25% de densidade; 2=de 25 a 50% de densidade; 3=de 50 a 75% de densidade; 4=mais de 75% de densidade. \*Diferença significativa se p<0,05 (teste de Wilcoxon para amostras independentes, valores expressos em mediana).

**Tabela 3 - Classificação do Colégio Americano de Radiologia do padrão da densidade mamográfica (BI-RADS 1, 2, 3, 4) ao final do estudo. A tabela indica o número de pacientes com variação na classificação a partir da mamografia inicial, nos dois grupos.**

Grupos	Variação na classificação do CAR							Valor de p*
	4→3	3→2	2→1	0**	1→2	2→3	3→4	
Raloxifeno	1	1	0	38	0	0	0	0,824
Controle	0	1	1	38	0	0	0	0,764

\*Diferença significativa se p<0,05 (teste de Wilcoxon); \*\*sem variação entre laudo inicial e o final.

Correlacionando a DM inicial pelos métodos qualitativo e quantitativo, houve correlação negativa com a idade nas duas classificações em ambos os grupos. Apenas com a digitalização da imagem observou-se correlação negativa com o IMC inicial entre as pacientes pertencentes ao grupo controle. Quanto às demais variáveis analisadas, como tempo de menopausa e amamentação, não foram obtidas correlações significantes com a DM.

Ao final do seguimento de seis meses, não foram observadas alterações na densificação da imagem mamográfica das mulheres estudadas em ambos os grupos, tanto pelo método qualitativo (classificação de BI-RADS) como pelo método quantitativo (digitalização da imagem), como também mostra a Tabela 2.

Analisando a variação individual da DM segundo o CAR, notou-se que a DM se manteve inalterada ao longo do estudo em 38 pacientes, em ambos os grupos. Observou-se diminuição da classificação de DM em uma paciente de 4 para 3 e em outra de 3 para 2, no grupo do raloxifeno; e de uma paciente de 3 para 2 e de outra de 2 para 1, no grupo controle (Tabela 3).

Análise semelhante foi realizada com o emprego da digitalização computadorizada das imagens. Observou-se que, em 30 pacientes do grupo do raloxifeno e em 27 pacientes do grupo controle, a DM se manteve inalterada após seis meses. No grupo sob raloxifeno, a DM diminuiu em cinco pacientes de 3 para 2 e em uma, de 2 para 1, e aumentou em duas pacientes de 1 para 2 e em duas, de 2 para 3. No grupo controle, notou-se que a DM diminuiu de 4 para 3 em duas mulheres, de 3 para 2 em quatro, de 2 para 1 em duas mulheres e aumentou em duas mulheres de 1 para 2 e em três de 2 para 3 (Tabela 4).

Analisando a concordância pelo índice kappa entre a classificação da DM segundo os métodos empregados neste estudo (BI-RADS e digitalização da imagem), obteve-se concordância significativa entre os métodos empregados (p<0,05), mas considerada sofrível, tanto no momento inicial (kappa=0,23) como no final (kappa=0,246).

Entre as pacientes usuárias de raloxifeno não foram observados efeitos adversos e nem abandono ao

**Tabela 4** - Comparação da classificação da densidade mamográfica pela digitalização computadorizada de imagem (DCI 1, 2, 3, 4) ao final do estudo. A tabela indica o número de pacientes com variação na classificação a partir da mamografia inicial, nos dois grupos.

Grupos	Variação na classificação da DCI						Valor de p*	
	4→3	3→2	2→1	0**	1→2	2→3		3→4
Raloxifeno	0	5	1	30	2	2	0	0,648
Controle	2	4	2	27	2	3	0	0,721

\*Diferença significativa se  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon); \*\*sem variação entre laudo inicial e o final.

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

## Discussão

O câncer de mama é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo todo, pela elevada incidência e aumento da mortalidade. O papel do estrogênio na patogênese do câncer de mama é bem reconhecido. O desenvolvimento de compostos que antagonizam a ação do estrogênio no tecido mamário representa um avanço na quimioprevenção do câncer de mama. Os SERMs são compostos esteróides com efeito estrogênico em alguns tecidos como osso e sistema cardiovascular e antiestrogênico na mama<sup>10</sup>. Em estudo experimental, demonstrou-se que o raloxifeno é um antagonista seletivo dos receptores estrogênicos  $\alpha$ , presentes no tecido mamário<sup>9</sup>. Com o objetivo de avaliar a incidência do câncer de mama e a taxa de efeitos adversos, o estudo Star<sup>12</sup> envolveu 20.168 mulheres de alto risco para o câncer de mama, sob dois tipos de terapias: o raloxifeno e o tamoxifeno. A média de idade era de 58 anos e o tempo de seguimento de aproximadamente cinco anos. Houve registro de 167 casos de câncer de mama nas usuárias de raloxifeno e 163 sob tamoxifeno, não havendo diferença significativa entre eles, o que demonstra efetividade de ambos os medicamentos para reduzir a incidência de câncer de mama não invasivo estrogênio dependente. No grupo que usou raloxifeno houve menor incidência de embolia pulmonar, câncer de endométrio e catarata.

O aumento da densidade mamária é um fator de risco para o câncer de mama e a variação da porcentagem do tecido mamário denso na mamografia é influenciada por fatores genéticos<sup>4,17</sup>. Na presente pesquisa, após seis meses de terapia com raloxifeno, não se observou variação significativa da DM nas 80 pacientes incluídas pelos métodos qualitativo e quantitativo. Esses resultados estão em concordância com outros autores<sup>2,17-20</sup>. O tempo de duração de seis meses desta pesquisa baseou-se em estudos prévios que mostram alteração da DM logo no

primeiro mês de TH convencional e mantém-se estável no decorrer do uso<sup>21</sup>.

Pela possibilidade de o raloxifeno não aumentar a DM, a utilização deste medicamento para prevenção e tratamento da osteoporose, além de diminuir a incidência de câncer de mama, parece não interferir na detecção de novos casos diagnosticados pela mamografia<sup>2,9,19</sup>. Em estudo multicêntrico, duplo cego, placebo-controlado, os autores avaliaram a influência do raloxifeno e da TH sobre a DM em 168 mulheres na pós-menopausa<sup>17</sup>. As pacientes foram randomizadas em quatro grupos: raloxifeno 60 mg ou 150 mg/dia, estrogênios equinos conjugados (EEC) 0,625 mg/dia ou placebo. A mensuração da DM foi efetuada pela análise quantitativa computadorizada, sendo avaliada somente incidência crânio-caudal. Demonstrou-se que, após dois anos de seguimento, a alteração da DM foi maior no grupo sob EEC (+1,2%) comparativamente aos grupos placebo (-1,3%), raloxifeno 60 mg (-1,5%) e 150 mg (-1,7%). Considerando-se a porcentagem de pacientes, em cada grupo, que experimentaram mudanças na densidade mamária, notou-se 11,1% sob placebo, 6,7% sob raloxifeno 60 mg e 9,5% sob 150 mg e 30,6% sob EEC. Os autores concluem que o raloxifeno não aumentou a densidade mamária e, conseqüentemente, não diminuiu a sensibilidade da mamografia.

Em estudo semelhante ao citado, avaliou-se a DM em 131 mulheres na pós-menopausa usuárias de raloxifeno 60 mg/dia, tibolona 2,5 mg/dia e pacientes pertencentes ao grupo controle<sup>19</sup>. Após período de seguimento de 12 meses, não foi observada diferença entre os grupos: entre as usuárias de raloxifeno, houve manutenção da densidade mamária em 75% das mulheres e diminuição em 19%. Resultado semelhante foi obtido em estudo com 280 mulheres na pós-menopausa com osteopenia e osteoporose, recebendo raloxifeno 60 mg/dia ou EEC 0,625 mg associado a acetato de medroxiprogesterona (MPA) 2,5 mg continuamente. Após 12 meses, demonstrou-se aumento de DM em apenas uma mulher usando raloxifeno (0,9%) e em 23 usuárias de EEC/MPA (27,4%) e mastalgia em 22 e 77%, respectivamente<sup>18</sup>. Lasco et al.<sup>2</sup> avaliaram a DM por 24 meses em 50 mulheres utilizando 60 mg/dia de

raloxifeno e 20 mulheres pertencentes a grupo controle. Demonstraram que, no grupo do raloxifeno, houve atenuação do traço gráfico com redução das áreas com menor e maior quantidade de tecido glandular. Além disso, notaram aumento da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e diminuição do fator de crescimento insulina-like (IGF-1). Com isso, os autores acreditam que ocorra redução na ação do estrogênio circulante nos tecidos periféricos, além de possivelmente diminuir a proliferação celular.

O sucesso da mamografia no rastreamento do câncer de mama depende da precisão e da reprodutibilidade de sua interpretação. Como qualquer outro resultado subjetivo, sofre variação interobservadores, havendo graus variáveis de discordância entre radiologistas. As possíveis razões para algumas variações são: diferença na percepção visual nos critérios diagnósticos e na variação do limiar de percepção dos examinadores<sup>22</sup>. Nahas-Neto et al.<sup>8</sup> encontraram discrepância entre os radiologistas de 49% e Christodoulakos et al.<sup>19</sup>, de 9,2%. Na tentativa de reduzir a discordância na interpretação da DM, empregaram-se, neste estudo, dois métodos de avaliação: um qualitativo tradicional, a classificação do CAR (BI-RADS)<sup>14</sup>, porém subjetivo; e outro quantitativo (objetivo), a digitalização computadorizada da imagem<sup>15</sup> ou a mamografia digital. Esta possibilita a manipulação das imagens, elimina problema de armazenamento de filmes, facilita aplicação de exames prévios, possibilita a telecomunicação de mamogramas, torna mais eficiente a biópsia mamária e melhora a performance na interpretação da mama densa, quantificando a proporção de tecido fibroglandular sobre o adiposo<sup>17,23,24</sup>. A imagem computadorizada reproduz melhor a porcentagem de densidade mamária que a estimada pelo radiologista

com o uso da análise subjetiva por BI-RADS, além de haver baixa correlação entre os métodos<sup>25</sup>.

No presente estudo, quando analisada a variação individual da classificação da DM por ambos os métodos, encontrou-se que a digitalização da imagem foi mais sensível, demonstrando maior variação ao longo do estudo. Observou-se que, pela análise subjetiva das mamografias, em 95% (38/40) não houve alteração do padrão de densidade em ambos os grupos, ao final do estudo. Em apenas duas pacientes em cada grupo notou-se redução da densidade. Por outro lado, pela análise objetiva com a digitalização da imagem não foram observadas mudanças no padrão em 75% (30/40) das pacientes sob raloxifeno e 67,5% (27/40) do controle. Entre as usuárias de raloxifeno, em 15% (6/40) houve redução da densidade e em 10% (4/40), aumento. No grupo controle, em 20% (8/40) das mulheres notou-se redução da densidade e em 12,5% (5/40), aumento. A avaliação objetiva pela digitalização da imagem demonstrou uma maior variação do padrão de densidade das mamas, não observada na análise subjetiva, porém diferença esta não significativa. Embora se tenha encontrado concordância considerada significativa entre os métodos pelo teste de kappa, esta foi classificada como "sofável". Para Jamal et al.<sup>26</sup>, a digitalização da imagem mamográfica poderia complementar a avaliação subjetiva do radiologista em mulheres com mamas densas de risco para o câncer de mama.

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

## Referências

1. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster V. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273(2):149-54.
2. Lasco A, Gaudio A, Morini E, Morabito N, Nicita-Mauro C, Catalano A, et al. Effect of long-term treatment with raloxifeno on mammary density in postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13(5):787-92.
3. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(12):886-94.
4. Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):43-9.
5. Li H, Giger ML, Olopade OI, Margolis A, Lan L, Chinander MR. Computerized texture analysis of mammographic parenchymal patterns of digitized mammograms. *Acad Radiol*. 2005;12(7):863-73.
6. Thurffjell E. Breast density and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(12):866.
7. Smith-Bindman R, Chu P, Miglioretti DL, Quale C, Rosenberg RD, Cutter G, et al. Physician predictors of mammographic accuracy. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):358-67.
8. Nahas-Neto J, De Luca LA, Griva BL, Morceli J, Nahas EA, Moriguchi SM, et al. Evaluation of mammographic density and (99m)Tc-sestamibi scintimammographic uptake in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2006;53(1):97-106.
9. Escande A, Pillon A, Servant N, Cravedi JP, Larrea F, Muhn P, et al. Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably

- expressing estrogen receptor alpha or beta. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(10):1459-69.
10. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125-34.
  11. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751-61.
  12. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727-41.
  13. Barret-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.
  14. Breast Imaging Reporting and Data System-BIRADS™. 3<sup>th</sup> ed. Reston: American College of Radiology [homepage on the Internet]. 1998 [cited 2001 Mar]. Available from: <http://www.imagenologia.com.br/birads>
  15. Wang XH, Good WF, Chapman BE, Chang YH, Poller WR, Chang TS, et al. Automated assessment of the composition of breast tissue revealed on tissue-thickness-corrected mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(1):257-62.
  16. Santos VT, Schiabel H, Goes CE, Benatti RH. A segmentation technique to detect masses in dense breast digitized mammograms. *J Digit Imaging.* 2000;15 Suppl 1:210-3.
  17. Freedman M, San Martin J, O’Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, oestrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(1):51-6.
  18. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ, McNabb M, Carranza-Lira S, Figueroa-Casas P, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):389-94.
  19. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, Panoulis KP, Kelekis DA, Creatsas GC. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause.* 2002;9(2):110-6.
  20. Cirpan T, Akercan F, Itil IM, Gundem G, Bilgen I, Yucebilgin MS. Does raloxifene therapy affect mammographic breast cancer screening in postmenopausal patients? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(2):177-8.
  21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
  22. Gram IT, Bremnes Y, Ursin G, Maskarinec G, Bjurstam N, Lund E. Percentage density, Wolfe’s and Tabar’s mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):R854-61.
  23. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1773-83.
  24. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2002;41(3):171-5.
  25. Martin KE, Helvie MA, Zhou C, Roubidoux MA, Baley JE, Paramagul C, et al. Mammographic density measured with quantitative computer-aided method: comparison with radiologists’ estimates and BI-RADS categories. *Radiology.* 2006;240(3):656-65.
  26. Jamal N, Ng KH, Looi LM, McLean D, Zulfiqar A, Tan SP, et al. Quantitative assessment of breast density from digitized mammograms into Tabar’s patterns. *Phys Med Biol.* 2006;51(22):5843-57.