

- Declaro não haver nenhum conflito de interesse.

Goiania • Goiás • Brazil

GBCS GOIANIA BREAST CANCER SYMPOSIUM 2013



Prêmios: Prof. José Aristodemo Pinotti e Prof. Claudio Kemp (pesquisador jovem)

Rewards: Prof. José Aristodemo Pinotti and Prof. Claudio Kemp (Young researcher)

23 a 25 de Maio/2013

May 23-25, 2013

local/venue: Castro's Park Hotel

www.gbcs.net.br



TEMA LIVRE

DENSIDADE MAMOGRÁFICA E POLIMORFISMOS DO GENE DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO *MSPI* E DO RECEPTOR DE PROGESTERONA *PROGINS* NAS ÍNDIAS DO ESTADO DO AMAPÁ

José M. Secco

Afonso C.P. Nazário, Simone Elias, Gil Facina, Joaquim T. A. Neto,
Ismael D.C.G da Silva, Cristina V. de Carvalho, Katia J. de Campos

Disciplina de Mastologia

Departamento de Ginecologia

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo

INTRODUÇÃO

- **BAIXA INCIDÊNCIA DE CA MAMA NAS ÍNDIAS E A NÃO OCORRÊNCIA REGISTROS DE CASOS EM ALGUMAS REGIÕES BRASILEIRAS (Castro et al. 2000; Lima et al 2001; Silva et al 2009)**
- **ESCASSA LITERATURA SOBRE CÂNCER DE MAMA NA POPULAÇÃO INDÍGENA.**

FATORES QUE PODERIAM **EXPLICAR** ESTA BAIXA
INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA NAS ÍNDIAS

- REPRODUTIVOS
- PADRÃO MAMOGRÁFICO
- ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Fatores protetores

Primeiro parto antes dos 24 anos

Multiparidade

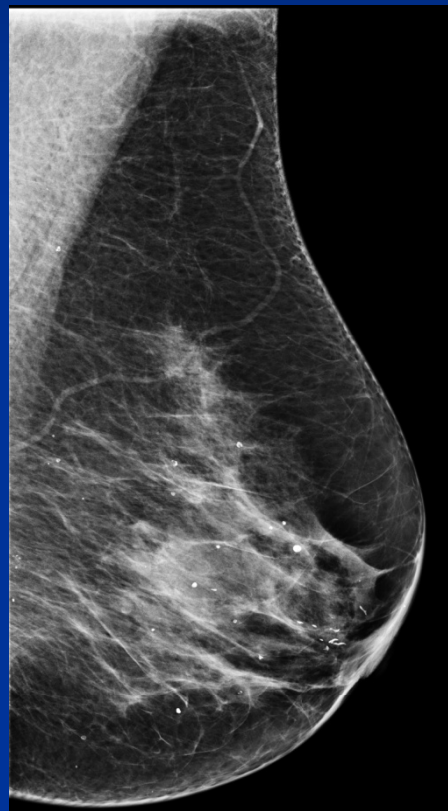
Tempo prolongado de amamentação

**Gram et al. 1995; Kuru et al. 2002; Rouvidoux et al.
2003; Russo et al. 2005**

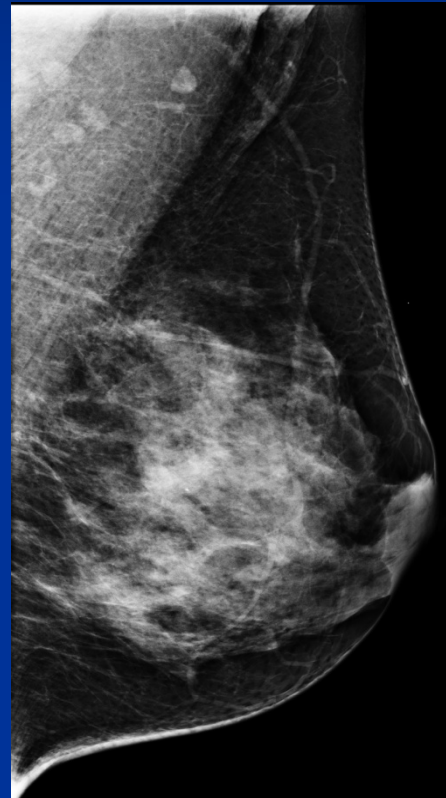
COMPOSIÇÃO MAMÁRIA E RISCO PARA CÂNCER DE MAMA



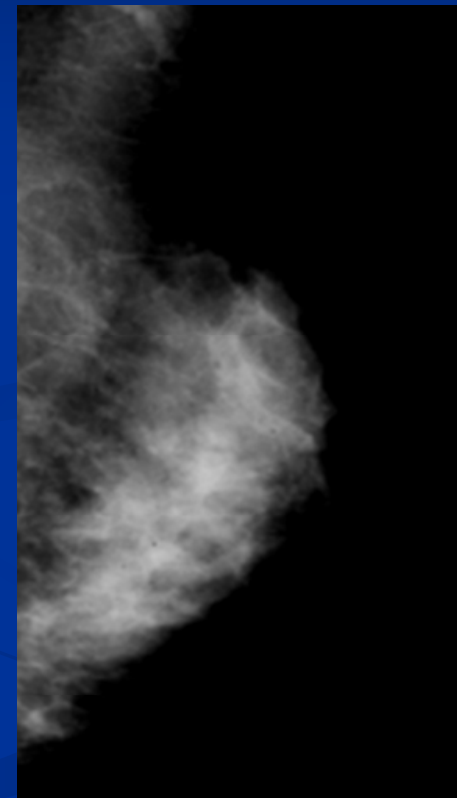
LIPOSUBST



PARCIALMENTE

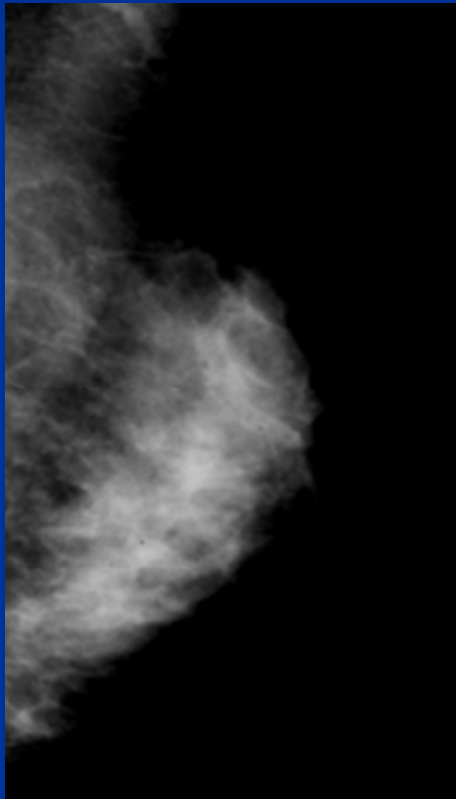


MODERADAMENTE



EXTREMAMENTE

Mama densa e risco relativo para câncer



Warner et al (1992)	2 - 5
Mandelson et al (2000)	6
Satiya et al (2002)	2,49
Haiman et al (2002)	4 - 6

Literatura

• Estudos sobre densidade mamográfica nessa população são

escassos:

- Hart, 1989 (índias Novo México)
- Roubidoux, 2003 (índias sudoeste EUA)
- Lima, 2006 (Terena, MS)

FATORES GENÉTICOS

- Genes que codificam proteínas envolvidas na BIOSÍNTESE, AÇÃO e METABOLISMO dos esteróides sexuais são POLIMÓRFICOS.

Fielgelson et al. 2002

DENSIDADE MAMOGRÁFICA E POLIMORFISMOS

Diferentes versões de uma sequência de DNA:

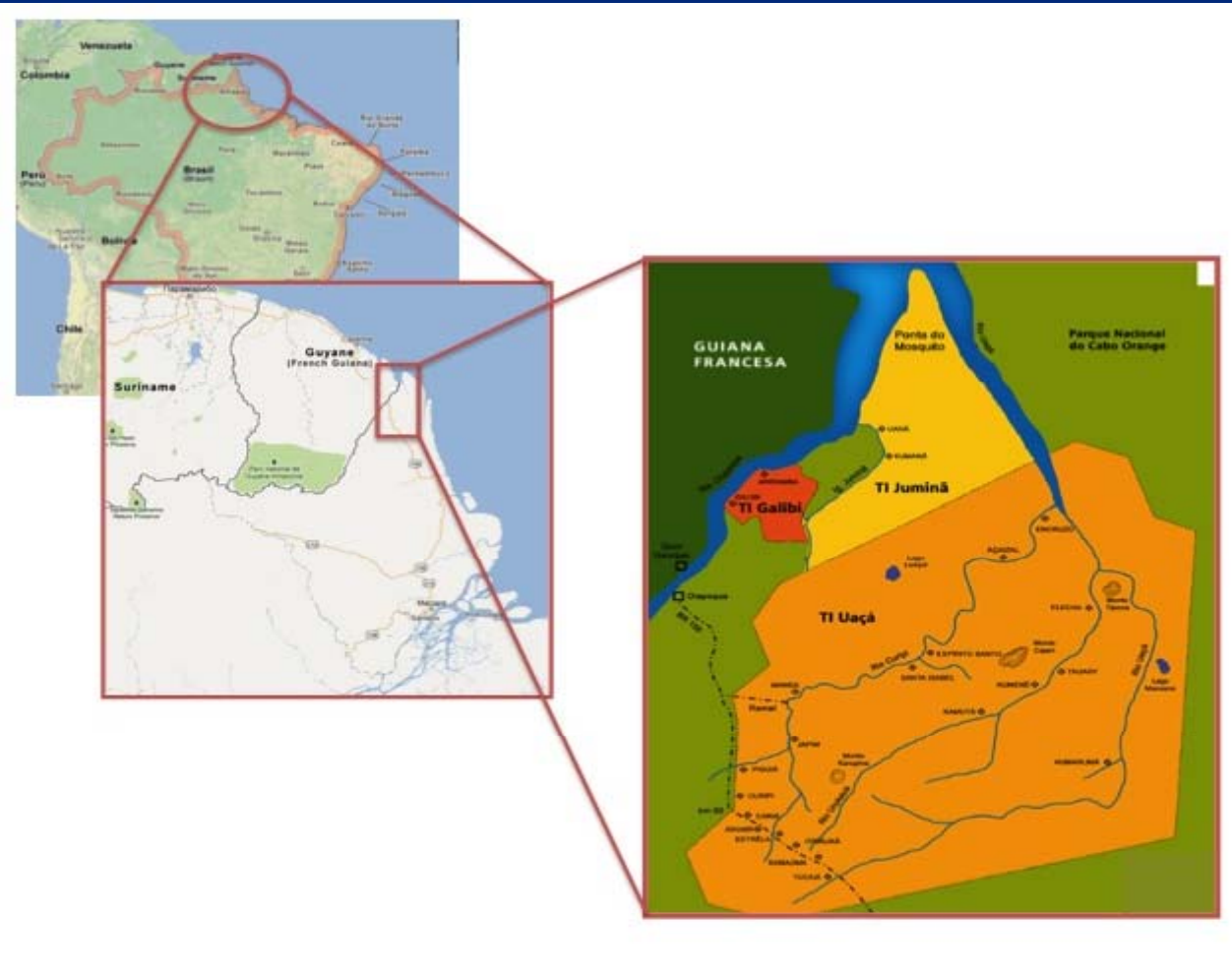
- frequência superior a 1% (polimorfismo)
- frequência inferior a 1% (variante rara)

(Nussbaum et al, 2002; Schor, 2004)

OBJETIVOS

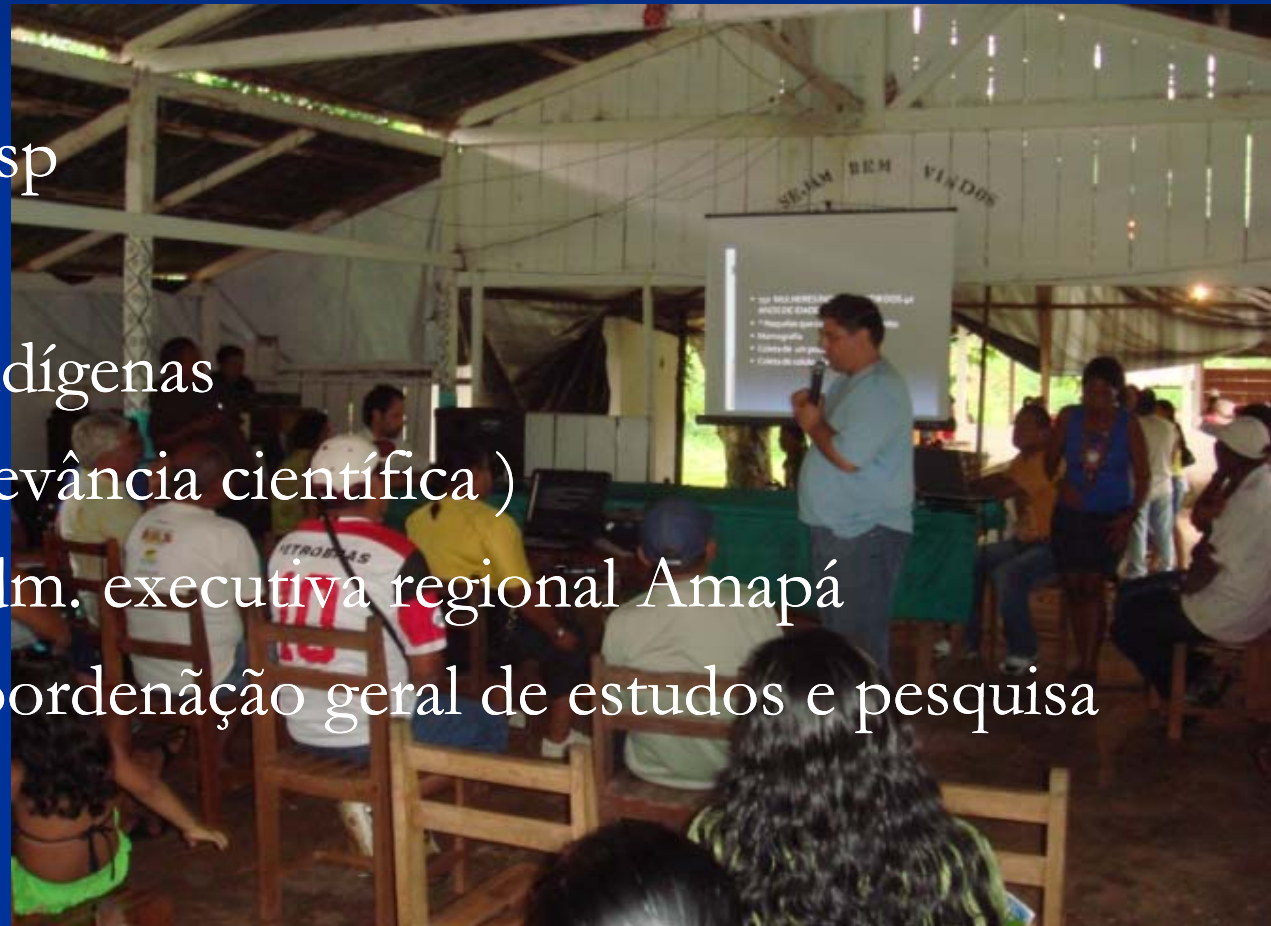
- **AVALIAR EM POPULAÇÃO INDÍGENAS DO ESTADO DO AMAPÁ:**
- **A RELAÇÃO DA DENSIDADE MAMOGRAFICA COM AS CARACTERÍSTICAS CLINICAS**
- **A FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMO MSPI DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO E DO RECEPTOR DE PROGESTERONA PROGINS**
- **CORRELACIONAR A DENSIDADE MAMOGRAFICA COM ESSES POLIMORFISMOS**

MÉTODOS



AUTORIZAÇÕES

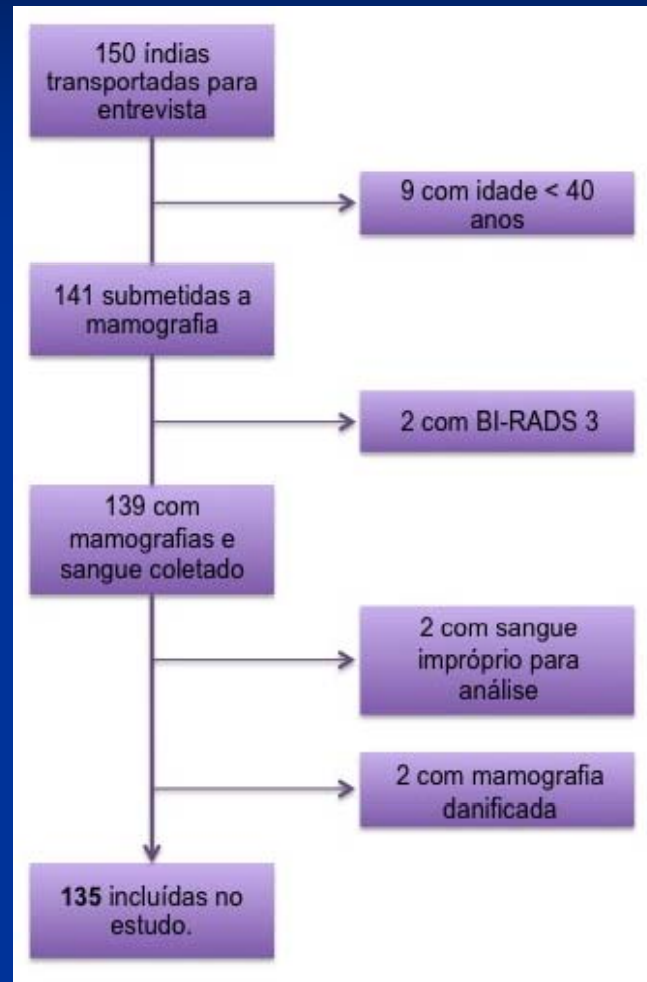
- CEP – Unifesp
- CONEP
- Lideranças indígenas
- CNPq – (relevância científica)
- FUNAI – Adm. executiva regional Amapá
- FUNAI – Coordenação geral de estudos e pesquisa (Brasília)
- FUNASA



INCLUSÃO

- ÍNDIAS ALDEIADAS COM IDADE ≥ 40 ANOS
- NÃO USUÁRIAS DE TH
- NÃO PORTADORAS DE DOENÇAS ENDÓCRINAS, HEPÁTICAS OU RENAIIS.
- MAMOGRAFIAS ACR-BIRAS 1 e 2

MÉTODOS



Avaliação da densidade mamográfica

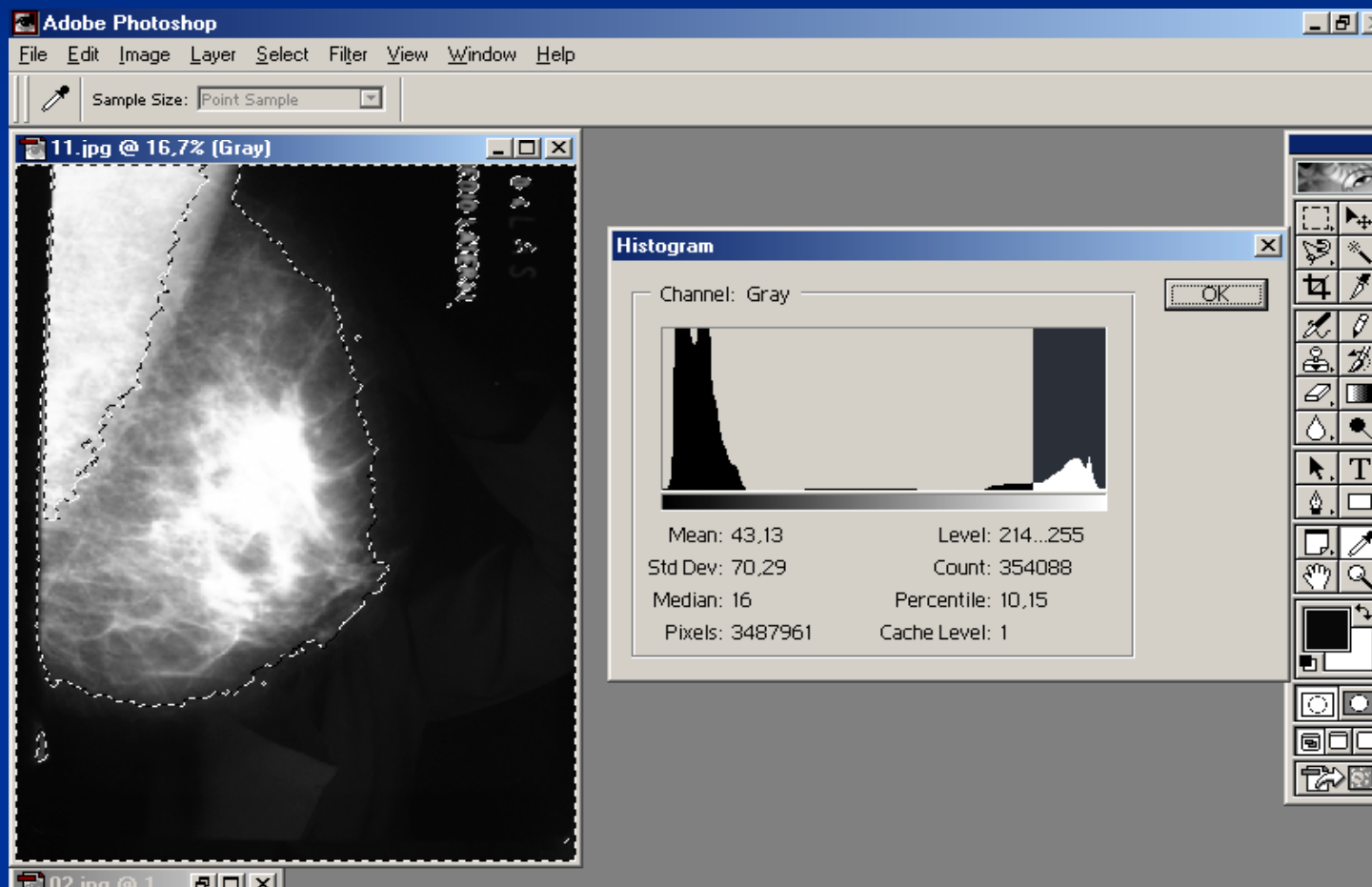
- **duas avaliações médico – subjetiva** - Padrões mamográficos (ACR-BIRADS[®], 2003)

- **avaliação Photoshop[®] - objetiva** - versão 10.0

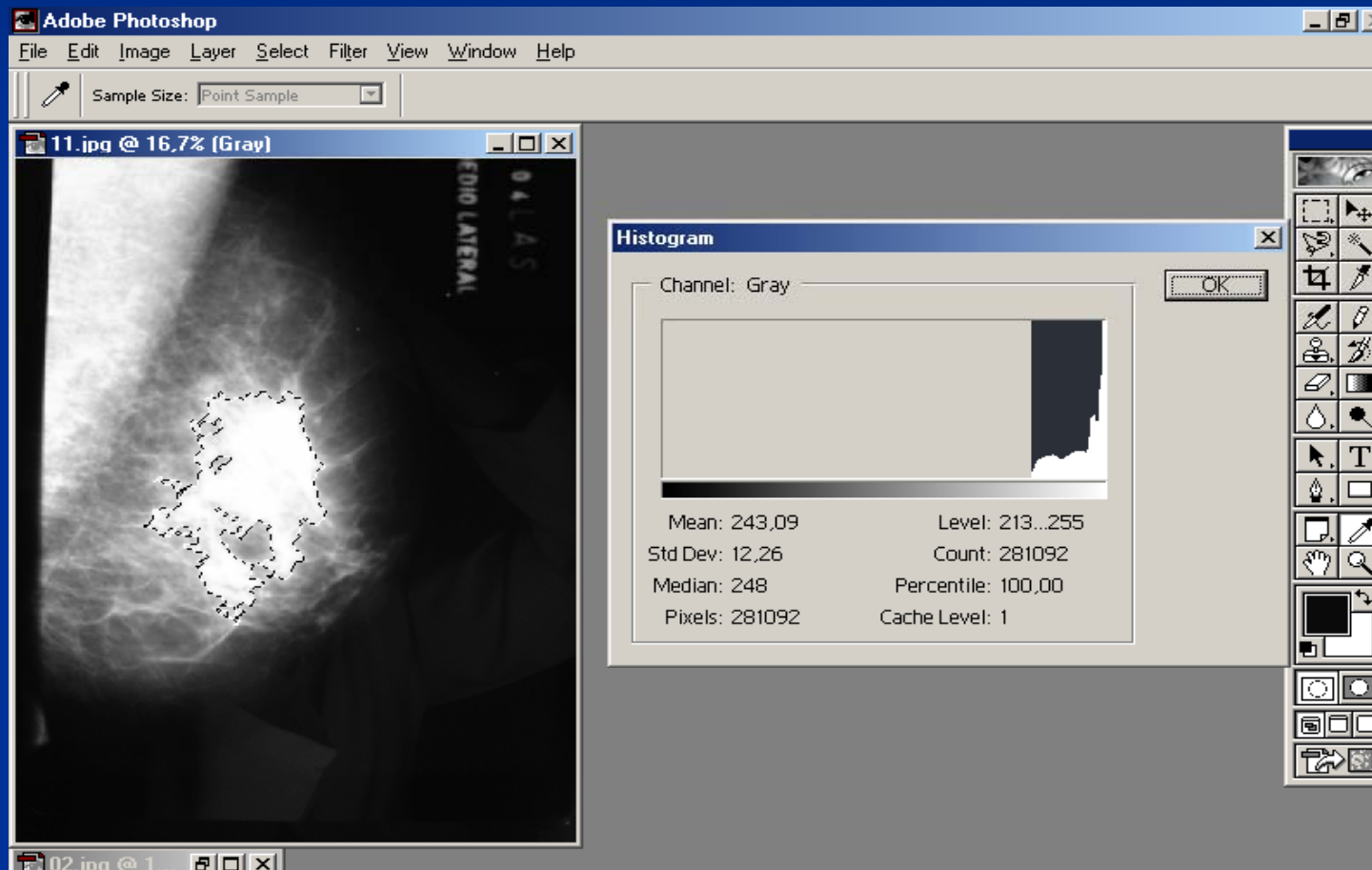
- OMLE digitalizadas (scanner CX312.T);
- histograma de escala de cinza;
- ferramentas “Lasso Tool” e “Magic Tool”
 - área densa;
 - área mamária total.

- Fórmula:
$$\frac{\text{Área Densa (pixels)} \times 100}{\text{Área Total (pixels)}}$$

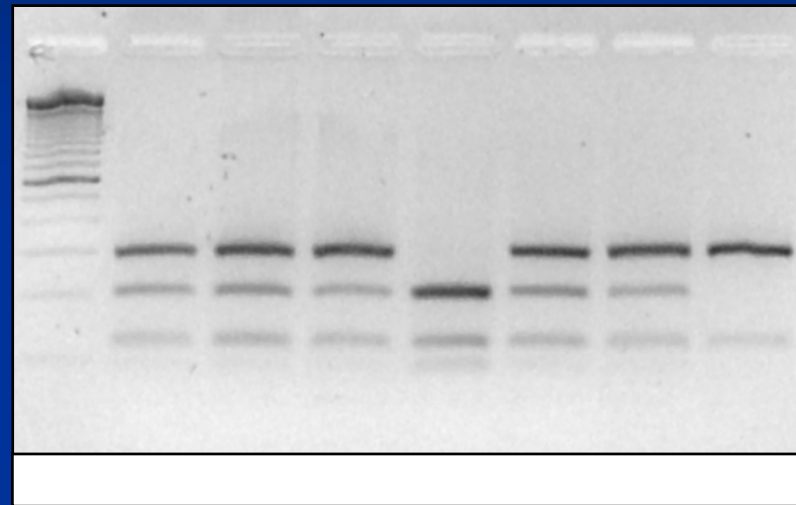
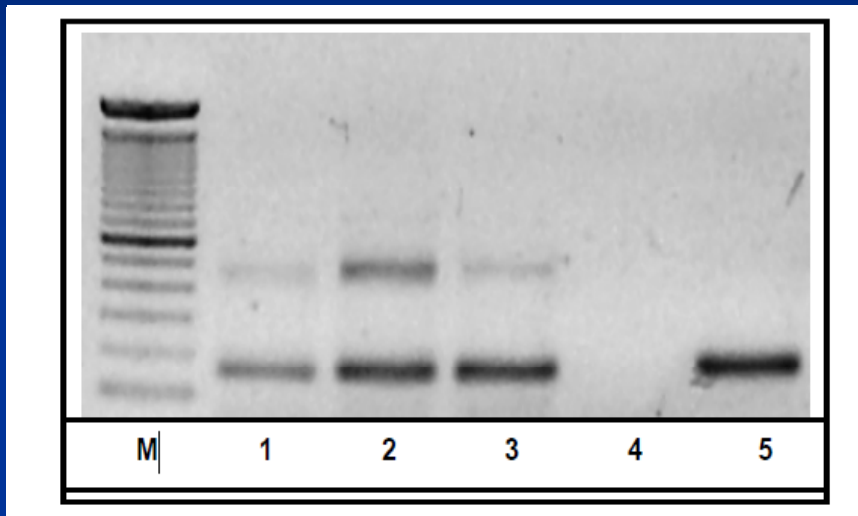
Seleção da área mamária total pelo programa Adobe Photoshop® versão 10.0



Seleção da área mamária de predominância fibroglandular pelo programa Adobe Photoshop® versão 10.0



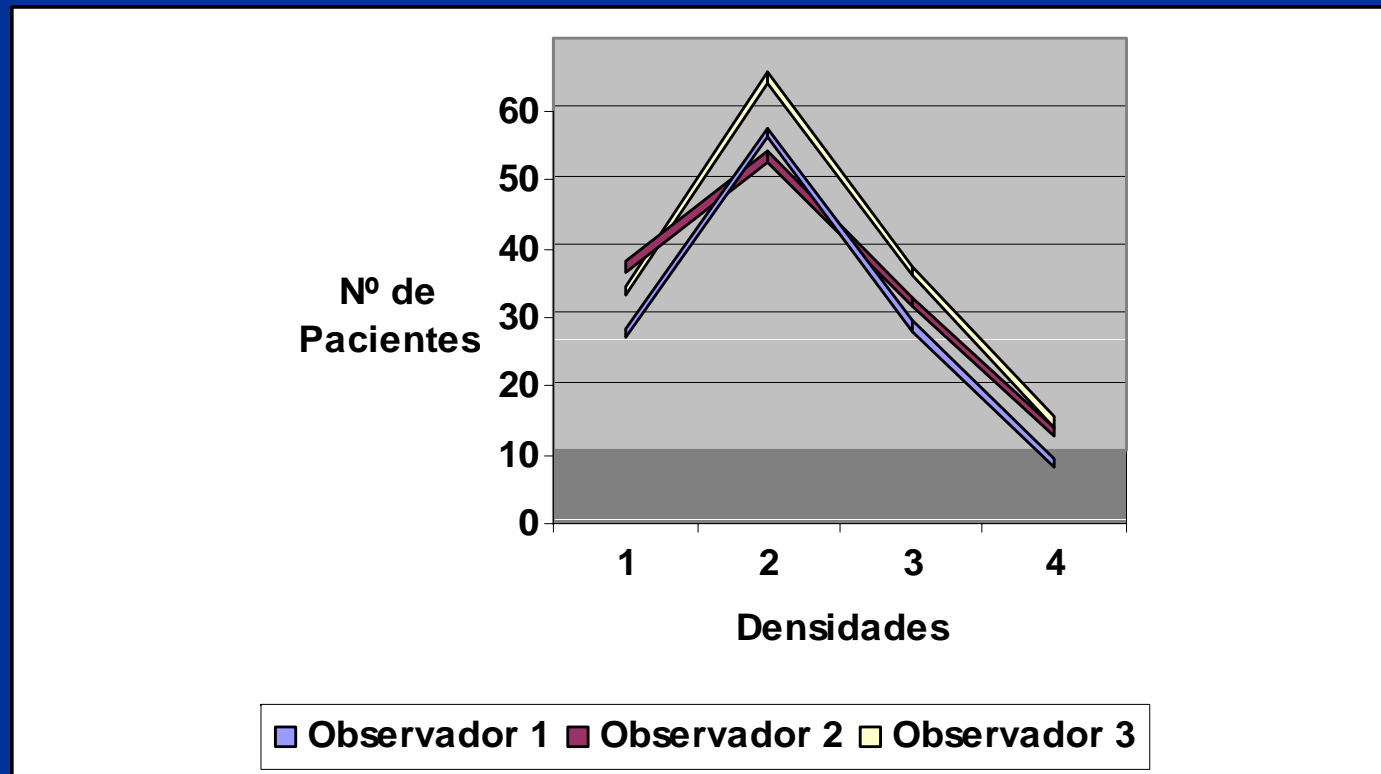
MÉTODOS



As amostras sanguíneas foram obtidas para extração do DNA, de acordo com o protocolo KIT GFX e, em seguida, realizou-se exame de PCR-RFLP (*polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism*) para análise dos polimorfismos citados

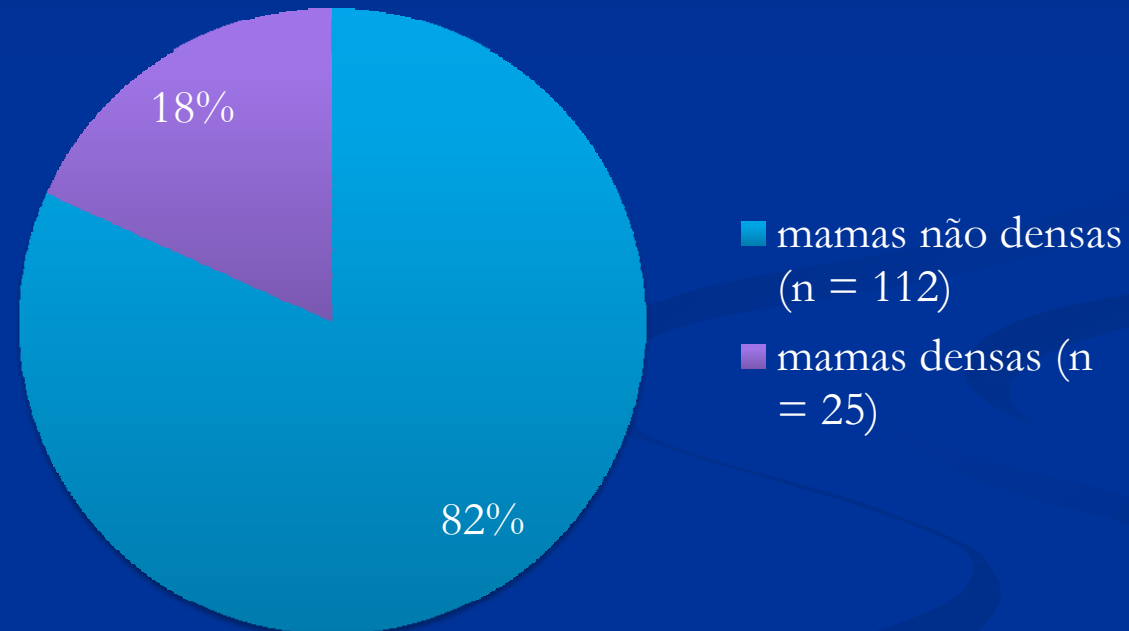
RESULTADOS

Na determinação da densidade mamográfica, os observadores apresentaram elevado grau de concordância através dos coeficientes de correlação de Pearson de Spearman e Kappa, com $p = 0,001$



RESULTADOS

PREVALÊNCIA DE MAMAS DENSAS E NÃO-DENSAS



**82% das índias com mamas não-densas e 18% com mamas densas
com idade média de 50,4 anos**

RESULTADOS

		N	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	U	Z	p
Idade (anos)	Não densas	112	51,95	10,19	49	40	91	686	-3,99	< 0,001
	Densas	25	44,36	5,19	43	40	62			
IMC (Kg/m ²)	Não densas	112	24,83	4,61	24	15,3	39,8	1395	-0,03	0,98
	Densas	25	26,21	9,98	24	17,6	70			
Menarca (idade)	Não densas	112	12,9	1,07	13	10	16	1290	-0,64	0,52
	Densas	25	12,72	1,34	13	10	16			
Menopausa (idade)	Não densas	67	47,51	2,88	48	40	52	52	-0,54	0,64
	Densas	2	47,5	0,71	47,5	47	48			
Paridade	Não densas	112	8,82	3,15	9	0	19	1205	-1,09	0,27
	Densas	25	7,72	4,13	7	1	16			
FSH (mg/ml)	Não densas	112	34,83	26,94	37	2	122	811	-3,28	0,001
	Densas	25	14,77	21,14	7	0,3	84			
E2 (mg/ml)	Não densas	112	74,48	112,23	13	10	460	958	-2,53	0,01
	Densas	25	83,12	83,06	56	10	330			
Primeiro filho (idade)	Não densas	110	15,38	1,38	15	12	20	1240	-0,79	0,43
	Densas	25	15,84	1,68	16	14	22			
Amamentação (meses)	Não densas	112	13,75	7,26	12	0	36	1226	-0,97	0,34
	Densas	25	11,86	7,28	11	0,5	26			

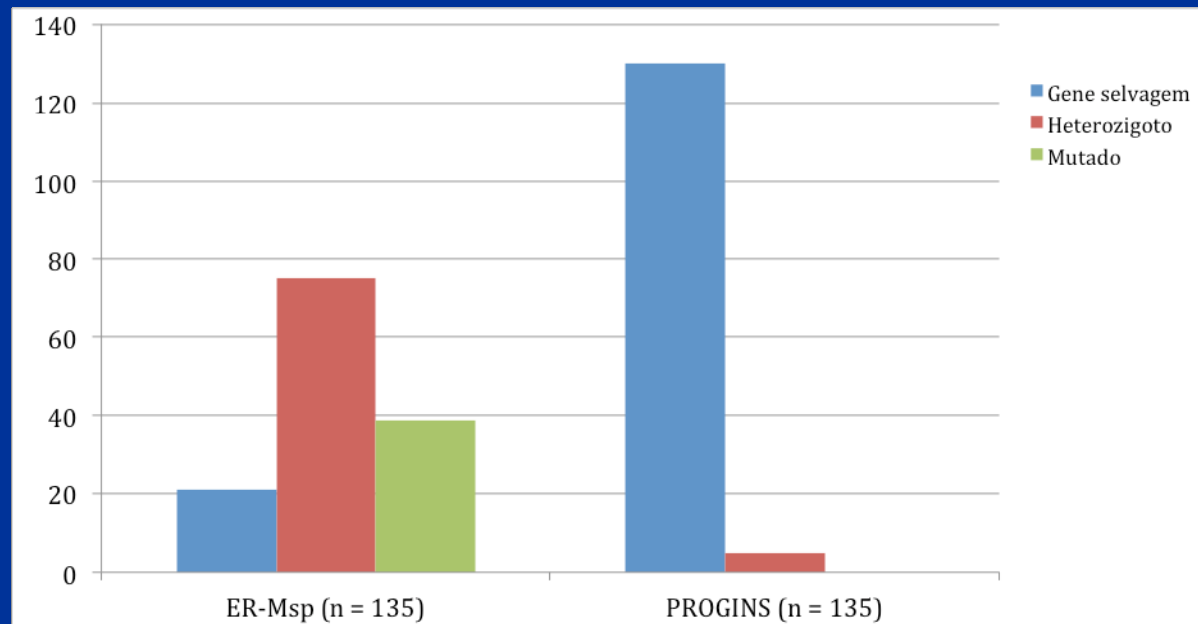
IMC = índice de massa corpórea; FSH = hormônio folículo-estimulante; E2 = estradiol.

RESULTADOS

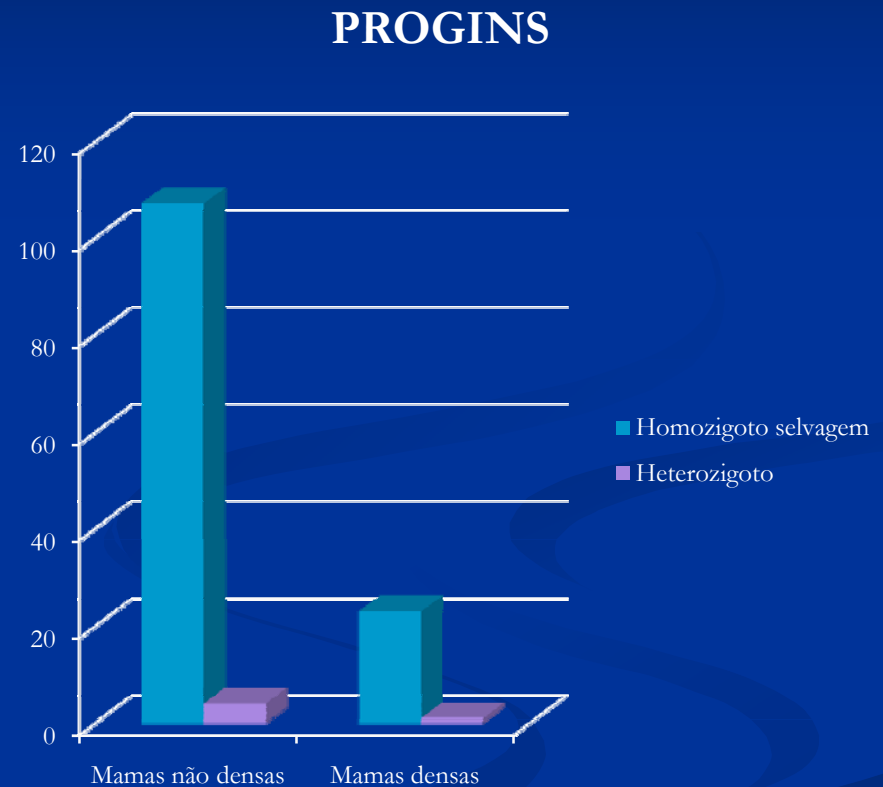
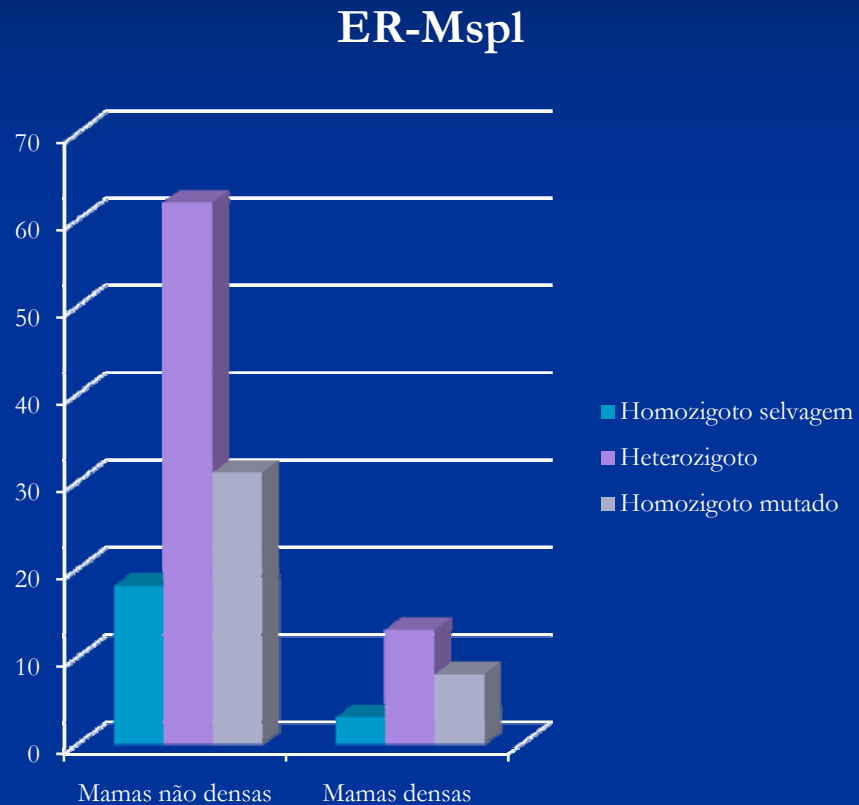
As variáveis que se associaram com a densidade mamográfica foram:

- idade ($p = 0,0001$)
- níveis de FSH ($p < 0,001$)
- níveis de estrogênio ($p < 0,01$)

Distribuição dos polimorfismos ER-MspI e PROGINS nas 135 mulheres em relação as variantes homocigoto selvagem, heterocigoto e homocigoto mutado.

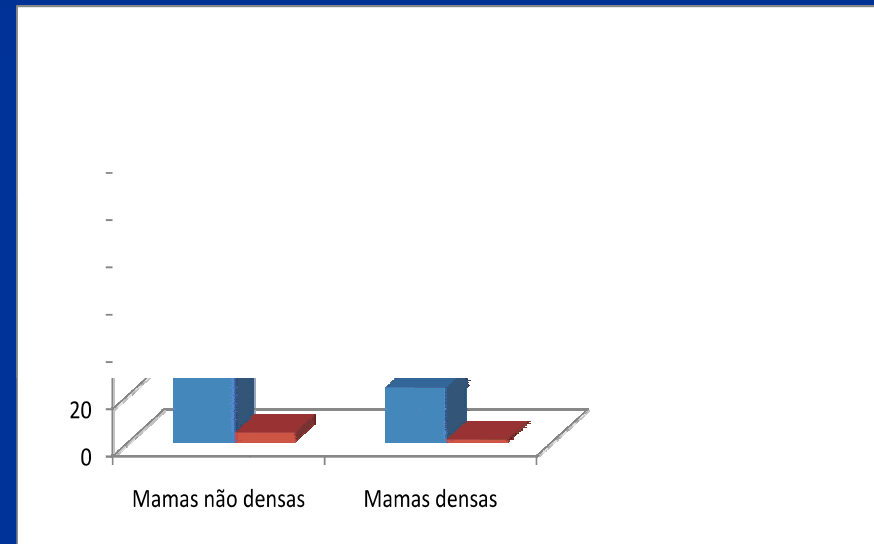
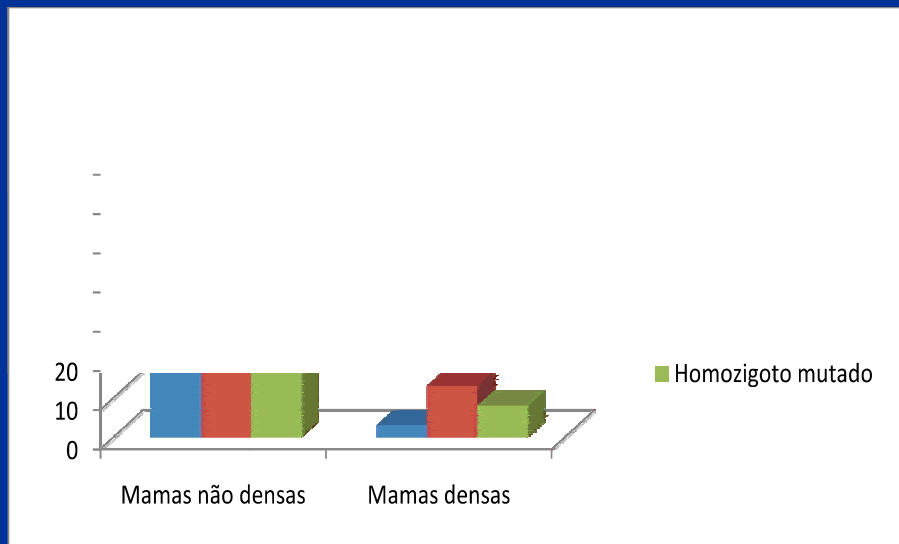


RESULTADOS



Não se observou diferença estatística entre os grupos de mamas densas e mamas não-densas para a distribuição dos genótipos dos polimorfismos PROGINS e ER-MspI

Correlação dos polimorfismos MSPI e PROGINS com padrão de densidade mamográfica



Não se observou diferença estatística entre os grupos de mamas densas e mamas não-densas para a distribuição dos genótipos dos polimorfismos PROGINS e MspI

Prevalência do polimorfismo do PROGINS segundo diversos autores

	Wang-Gohrke et al., 2000	Linhares et al., 2005	Chambô 2006	Giacomazzi et al., 2012	Presente estudo
Forma selvagem	A1 A1: 70,9%	A1 A1: 65,3%	A1 A1: 80,5%	A1 A1: 72,5 %	A1 A1: 96,4%
Forma heterozigótica	A1 A2: 26%	A1 A2: 34,6%	A1 A2: 19,5%	A1 A2: 25,5%	A1 A2: 3,6%
Forma mutada	A2 A2: 3,1%	A2 A2: 2,1 %		A2 A2: 2%	

CONCLUSÕES

- O padrão mamográfico não-denso foi prevalente nessa população
- Fatores clínicos **idade, níveis de FSH e estrogênio** mostraram-se associados a densidade mamográfica.
- A prevalência do polimorfismo RP PROGINS foi de 3,6 %
- A prevalência do polimorfismo do RE MSPI foi de 84,4%
- Não houve correlação dos polimorfismos estudados com a densidade mamográfica



Obrigado !