



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO**

ENI DEVAY DE FREITAS

**A OBESIDADE COMO FATOR PROGNÓSTICO NO
CÂNCER DE MAMA EM MULHERES**

Salvador (Bahia), 2016

Itaraci Araújo/CRB-989

F866 Freitas, Eni Devay de.
A obesidade como fator prognóstico no câncer de mama em mulheres /
Eni Devay de Freitas. – 2016.
92 f.

Orientadora: Prof. Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina, 2016.

1. Mamas - Câncer. 2. Obesidade – Câncer - Prognóstico. Câncer –
Prognóstico. I. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. II. Título.

CDD – 616.9949



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E TRABALHO

**A OBESIDADE COMO FATOR PROGNÓSTICO NO
CÂNCER DE MAMA EM MULHERES**

ENI DEVAY DE FREITAS

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e
Trabalho da Faculdade de Medicina da
Bahia, Universidade Federal da Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Vasconcelos Rêgo

Salvador (Bahia), 2016

ENI DEVAY DE FREITAS

A OBESIDADE COMO FATOR PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

Comissão Examinadora:

MEMBROS TITULARES:

Prof. Dr. Marco Antônio de Vasconcelos Rego (professor-orientador), professor associado do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia.

Prof. Dr. Fernando Martins Carvalho (examinador interno), professor titular do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Universidade Federal da Bahia, doutor em Saúde Ocupacional pela Universidade de Londres e pós-doutor pela Universidade de Massachusetts em Lowell, Estados Unidos.

Profa. Dra Ivana Lúcia de Oliveira Nascimento (examinador externo), professora titular do Departamento de Bio-Interação do Instituto de Ciências da Saúde, doutora em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 28 de novembro de 2016

A

Minha família querida e adorada que constitui o meu alicerce, o meu tudo.

AGRADECIMENTOS

A todos que me estimularam e contribuíram para a construção dessa dissertação mais, em especial:

Ao professor Marco Antônio Vasconcelos Rêgo meu mestre e orientador, pela sua maestria na condução desse processo.

À Universidade Federal da Bahia a qual devo a minha formação desde a graduação e hoje na pós-graduação.

Ao CEHON, Centro de Hematologia e Oncologia, instituição que me acolhe há oito anos e que depositou sua confiança nessa profissional, para fomentar a pesquisa e gerar conhecimentos.

Ao professor Anníbal Silvany Neto pela sua simpatia e valiosas contribuições na análise estatística dos dados.

Ao doutor Paulo Boente que me possibilitou uma intensa troca de experiências.

Muito obrigado a todos por me ajudarem nessa caminhada de crescimento profissional e pessoal.

RESUMO

A obesidade e o câncer se constituem em problemas de saúde pública, segundo a Organização Mundial de Saúde, que estão diretamente relacionados com o estilo de vida e fatores ambientais. A obesidade é um fator de pior prognóstico para o câncer. Pacientes obesas tendem a apresentar, ao diagnóstico de câncer de mama, tumores com características biológicas de maior agressividade em comparação às pacientes não obesas, resultando em maiores taxas de recaída e progressão da doença, maiores taxas de mortalidade e redução na sobrevida livre de doença e sobrevida global por câncer de mama. Os objetivos desse trabalho foi avaliar o papel da obesidade como fator prognóstico para o câncer de mama considerando-se a presença de fatores prognósticos relacionados ao tumor e revisar a literatura quanto ao papel das adipocinas, adiponectina e leptina, na relação com risco e prognóstico do câncer de mama. No estudo de sobrevida, incluíram-se 274 pacientes e dessas 62% estavam acima do peso. As pacientes obesas apresentaram ao diagnóstico uma maior proporção de tumores maiores, entre 2,0 a 5,0 cm, e estadiamento mais avançado (E II e III) ($p=0,007$). As taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos variaram de 77% para as obesas versus 81% para as não obesas. As taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) de 74% e 78%, respectivamente, para obesas e não obesas em cinco anos. Os estudos com as adipocinas, adiponectina e leptina, demonstraram uma relação inversa da adiponectina e direta da leptina com Índice de Massa Corporal (IMC). Pacientes com câncer de mama apresentam níveis séricos de adiponectina baixos e de leptina alto em relação às pacientes saudáveis; níveis séricos de adiponectina baixo aumentam o risco de câncer de mama e níveis séricos de leptina alto e adiponectina baixo são fatores de pior prognóstico independentes para câncer de mama em mulheres. A desregulação metabólica presente na obesidade, alterando os níveis de concentração séricas das adipocinas, adiponectina e leptina, se constituem na via chave de regulação entre obesidade e câncer de mama, dirigindo o aparecimento e o comportamento do câncer.

Palavras chaves: Câncer de mama, obesidade, adipocinas e sobrevida.

ABSTRACT

Obesity and cancer are public health problems, in according to World Health Organization, and direct related with lifestyle and environmental factors. Obesity has a negative impact on cancer prognostic. Obese patients tend to present, at the time of diagnosis of breast cancer, tumors with biological characteristics of greater aggressiveness compared to non-obese patients, reflecting higher rates of relapse and disease progression, reduction in disease-free survival and overall survival. The objective of this study was evaluate the role of obesity as a prognostic factor for breast cancer considering others biological prognostic factors of tumor and to review the literature on the role of adipokines, adiponectin and leptin in relation to risk and prognosis for breast cancer. In the survival study, 274 patients were included for analysis. 62% of patients were overweight or obese. Obese patients presented a higher proportion of larger tumors at diagnosis, between 2.0 to 5.0 cm, and more advanced staging (E III) ($p = 0.007$). Five-year overall survival (OS) rates ranged from 77% for obese versus 81% for non-obese. Progression-free survival rates (SLP) of 74% and 78%, respectively, for obese and non-obese patients at five years. Adipokines, adiponectin and leptin, showed an inverse relationship of adiponectin with BMI and direct with leptin and BMI. Patients with breast cancer have low serum levels of adiponectin and higher levels of leptin in relation to healthy patients; low concentration of adiponectin increase the risk of breast cancer and low concentrations of adiponectin and high of leptin are worse prognosis independent factors for breast cancer in women. The dysregulated metabolism present in obesity, by changing the levels of serum concentration of adipokines, adiponectin and leptin, are the key regulation of obesity and breast cancer, driving the initiation and the behavior of cancer.

Key words: Breast cancer, obesity, adipokines and survival.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

- TABELA 1 Distribuição das variáveis em números absolutos e percentual.
- TABELA 2 Distribuição das covariáveis segundo a variável independente obesidade, em números absolutos e percentuais.
- TABELA 3 Distribuição dos eventos progressão e óbito segundo a variável independente obesidade, em números absolutos e percentuais.
- TABELA 4 Distribuição da Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em dois e cinco anos, segundo as variáveis do estudo.
- TABELA 5 Análise multivariável de Cox para a variável obesidade e as covariáveis do estudo, segundo os eventos progressão e óbito.

ARTIGO 2

- TABELA 1 Distribuição dos estudos epidemiológicos segundo autores, tipo de estudo, número de pacientes, desfecho e covariáveis

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

- FIGURA 1 Curva de Sobrevida Global para as pacientes com câncer de mama, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 2 Curva de Sobrevida Livre de Progressão para as pacientes com câncer de mama, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 3 Curvas de Sobrevida Global, segundo a variável obesidade, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 4 Curvas de Sobrevida Livre de Progressão, segundo a variável obesidade, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 5 Curvas de Sobrevida Global, segundo as variáveis obesidade e idade menor que 50 anos, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos
- FIGURA 6 Curvas de Sobrevida Global, segundo as variáveis obesidade e idade de 50 anos e mais, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 7 Curvas de Sobrevida Livre de Progressão, segundo as variáveis obesidade e idade menor que 50 anos, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 8 Curvas de Sobrevida Livre de Progressão, segundo as variáveis obesidade e idade maior e igual a 50 anos, em um seguimento de 60 meses.
- FIGURA 9 Curvas de Sobrevida Global, segundo as variáveis obesidade e tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.
- FIGURA 10 Curvas de Sobrevida Livre de Progressão, segundo as variáveis obesidade e tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

ARTIGO 2

- FIGURA 1 Fluxograma da seleção de artigos de revisão

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

CID	Classificação Internacional das Doenças
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
G	Grau de diferenciação histológica
HER2	<i>Human Epidermal Receptor 2</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMC	ndice de Massa Corporal
IDH	ndice de Desenvolvimento Humano
OMS	Organização Mundial de Saúde
RH	Receptor Hormonal
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SG	Sobrevida Global
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Câncer e obesidade: considerações gerais e epidemiologia.....	14
1.2 Sobrevida e Câncer.....	17
1.3 Câncer de mama: aspectos epidemiológicos e sobrevida.....	18
1.4 Câncer de Mama: fatores prognósticos e o papel da obesidade.....	20
1.4.1 Fatores prognósticos no câncer de mama	20
1.4.2 Obesidade como fator prognóstico para o câncer de mama	23
2. OBJETIVOS	27
3. ARTIGO 1	28
4. ARTIGO 2	58
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
6. REFERÊNCIAS	86

INTRODUÇÃO

Este projeto de dissertação de mestrado aborda o papel da obesidade como fator prognóstico em mulheres com o diagnóstico de câncer de mama. O primeiro artigo avalia o impacto da obesidade na sobrevivência de mulheres com o diagnóstico de câncer de mama, e sua relação com fatores prognósticos biológicos da doença. O segundo artigo é uma revisão sistemática do papel das adipocinas relacionando a obesidade com o câncer de mama.

Câncer de mama e obesidade são Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) que se constituem, na atualidade, em importantes problemas de saúde pública (IARC, 2012; KELLY et al., 2008). As DCNT passaram a ter importância no perfil epidemiológico do mundo no início do século XX, com o advento de mudanças econômicas, sociais, culturais e ambientais decorrentes do modelo de produção capitalista, do processo de industrialização e urbanização associadas ao desenvolvimento científico tecnológico e a incorporação de tecnologias no arsenal diagnóstico e terapêutico das doenças. Alguns aspectos principais decorrentes desse processo denominado de Transição Epidemiológica foram as mudanças do perfil de morbimortalidade nas populações, com a redução da carga de doenças infectocontagiosas, que eram as de maior importância no início do século, e o aumento das DCNT. Dentre essas, destacam-se as Doenças Cardiovasculares (DCV), cânceres e doenças endócrino-metabólicas (como diabetes mellitus e obesidade) (BONITA et al., 2010).

O processo de transição epidemiológica se apresenta de forma distinta nos diferentes continentes e países a partir do nível de desenvolvimento social e econômico ao longo das décadas do século XX, podendo ser considerado concluído em países desenvolvidos onde as doenças infectocontagiosas têm muito pouca relevância no perfil de morbimortalidade da população e, as DCNT assumem sua primazia. Por outro lado, países em desenvolvimento ou subdesenvolvido, onde o processo de transição epidemiológica ainda está se encaminhando, se caracterizam pela persistência e relevância das doenças infectocontagiosas (incluindo o ressurgimento de patologias infecciosas antigas controladas e novas doenças infecciosas) como componentes importantes no perfil de morbimortalidade dessas populações, convivendo com o aumento da carga das DCNT, como acontece nos países da América Latina a exemplo do Brasil (ABALA et al., 1997). As DCNT responderam por 60% das mortes no mundo (números absolutos 38 milhões de mortes) em 2012, sendo

que o maior número de mortes prematuras por essas causas ocorreu em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (WHO, 2014). No Brasil, as DCNT representaram 72% dos óbitos em 2014, tendo as DCV como primeira causa de óbito, seguidas pelos cânceres (OPAS, 2015).

1.1 Câncer e obesidade: considerações gerais e epidemiologia

Câncer é um termo genérico utilizado para nominar em torno de 100 diferentes tipos de doença em sítios diferentes (WHO, 2016), com comportamento biológico e evolução clínica distinta, podendo ser desencadeado por diferentes fatores, demandar tratamentos específicos e apresentar prognósticos próprios para cada sítio primário. O aumento da expectativa de vida das populações é um dos fatores que muito contribui para o aumento da carga de câncer no mundo. Somaram-se a isso, as mudanças econômicas, sociais, culturais e ambientais ocorridas a partir da revolução industrial, no início do século XX, que expuseram as populações a novos fatores de riscos, como agentes carcinógenos ambientais e ocupacionais, e mudança no estilo de vida, que impactou na configuração do cenário epidemiológico do câncer na atualidade.

O câncer, no cenário epidemiológico atual, se constitui num problema de saúde pública no mundo, em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Essas doenças ocupam o segundo lugar dentre as principais causas de morte no mundo, atrás somente das DCV, com previsão de ultrapassá-la até 2020 (IARC, 2012). Em 2008, ocorreram 7,5 milhões de mortes no mundo por câncer e em 2012, 8,2 milhões de mortes (IARC, 2012), com expectativa de aumento para 13 milhões de mortes ano para as duas próximas décadas (WHO, 2015). Em alguns países desenvolvidos como os Estados Unidos, o câncer já tem se constituído na principal causa de morte nos últimos anos na faixa etária de 40 a 79 anos (SIEGEL et al., 2014). No ano de 2008, foram registrados 12 milhões de novos casos de câncer no mundo e em 2012, 14,1 milhões com a expectativa de aumento no número de novos casos ano para 22 milhões nas próximas duas décadas, o que corresponde a um crescimento de 70% no número de novos casos (WHO 2015). Em 2012 o percentual de novos casos de câncer entre os continentes foi de 24% na Europa, 21,8% na China, 16,8% na Índia, 12,7% na América do Norte e 7% na América Latina e Caribe. Em relação à mortalidade por câncer, 26,9% ocorreram na China, 21,4% na Europa, 8,4% na América do Norte, 8,3% na Índia e 7% na América Latina e Caribe (FORMAN, 2013). Segundo a OMS,

a cada 10 milhões de novos casos de câncer no mundo, 4,5 milhões ocorrem em países desenvolvidos e 5,5 milhões em países em desenvolvimento e, mais da metade da carga de câncer no mundo ocorre em países em desenvolvimento (WHO, 2002). Sessenta por cento do total dos novos casos e 70% das mortes por câncer no mundo em 2012 ocorreram em países em desenvolvimento da África, Ásia, América do Sul e Central (STEWART et al., 2014). O Brasil ocupou o 7o lugar em números de casos novos dentre os países do mundo em 2012, atrás da Rússia, Alemanha, Japão, Índia, Estados Unidos e China; e o 6º lugar em número de mortes (IARC, 2016). No Brasil, no ano de 2016, são esperados 596.000 novos casos de câncer, sendo 295.000 em homens e 175.760 em mulheres (INCA, 2015).

Os cânceres de mama, pulmão, cólon reto e próstata são atualmente responsáveis por metade da carga global de câncer no mundo (FORMAN, 2013). No homem, o câncer de próstata é o mais incidente, enquanto o de pulmão é o de maior mortalidade. Nas mulheres, o câncer de mama é mais importante, tanto em número de casos, quanto em número de mortes em todo o mundo. Ocorreram 1,4 milhão de novos casos de câncer de mama no mundo em 2008 e 458 mil mortes; em 2012, 1,6 milhão de novos casos com 521.000 mortes por câncer de mama no mundo (IARC, 2012).

Nesse cenário, as últimas décadas vêm sendo marcadas pela incorporação de avanços científicos e tecnológicos no diagnóstico e tratamento do câncer, que influenciou no aumento da sobrevida e prevalência do câncer no mundo (ALLEMANI et al., 2015; DE ANGELIS et al., 2014; MAKDEOL et al., 2000). Dados da IARC para 2012 estimaram 32 milhões 455 mil pessoas sobreviventes de câncer, sendo 15 milhões de homens e 17 milhões de mulheres (IARC, 2012). Estudos de sobrevida de base populacional ao longo dos cinco continentes no mundo, avaliando a sobrevida por câncer nas últimas décadas, evidenciam aumento de cinco anos na sobrevida por câncer na maioria dos sítios primários, principalmente em cólon reto e mama (ALLEMANI et al., 2015; COLEMAN et al., 2008; DE ANGELIS et al., 2014; SANKARANARAYANAN et al., 2010). O aumento da sobrevida dos pacientes com câncer traz um novo paradigma às discussões, tanto do ponto de vista do indivíduo a cerca da sua qualidade de vida, quanto do coletivo em relação às políticas de saúde englobando os diferentes níveis de complexidade na atenção a esses sobreviventes, que podem estar em condições de cura ou não, mas, invariavelmente, com alguma disfunção (física, emocional e psicológica) ou incapacidade relacionada à doença e /ou tratamentos (KILBOURN et al., 2011).

A obesidade, doença endócrino metabólica, cujo diagnóstico é estabelecido pela OMS (WHO, 2006) através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), relação peso em quilogramas e altura ao quadrado (kg/m^2) acima de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, representa um problema de saúde crescente no mundo, afetando uma parcela significativa da população (KELLY et al., 2008). A prevalência da obesidade padronizada por idade, no mundo, dobrou de 6,4% da população em 1980 para 15% em 2008, sendo que metade desse aumento ocorreu em 20 anos, entre os anos de 1980 a 2000, e a outra metade em oito anos, entre 2000 e 2008 (STEVENS et al., 2012). A obesidade pode ter como causas desde outros distúrbios endócrinos, fatores genéticos e fatores sócio comportamentais. A epidemia da obesidade no mundo, que se torna mais evidente a partir da década 80, coloca em evidência o papel da “obesogenicidade” do ambiente cotidiano moderno (SWINBURN et al., 1999), dirigida por mudanças no âmbito social, político e econômico, de forma “globalizada” (STURM et al., 2014; SWINBURN et al., 1999). A OMS, desde 2002, ressalta os aspectos sociais, comportamentais e econômicos atuais do modelo capitalista vigente como causas direta desse cenário atual: “ao promover o consumo exagerado de alimentos de alto teor calórico, de rápida acessibilidade, baratos, tendo como pano de fundo um indústria de alimentos e dos meios de comunicação de massa todos voltados para o capital, ajuntados a processos, os mais variados, para um estilo de vida sedentário” (WHO, 2002). Dados atuais demonstram que 30% da população adulta no mundo encontram-se acima do peso e 12% está obesa (STEVENS et al., 2012). Entre os anos de 1980 e 2013 houve um aumento de 27,5% dessa prevalência no mundo (STEVENS et al., 2012) e a perspectiva para o ano de 2030 é um percentual de 50% da população mundial obesa (NG et al., 2014). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, houve um crescimento da prevalência de obesidade de 23% nos últimos nove anos e no ano de 2014, 52,5% da população se encontrava acima do peso normal (VIGITEL, 2014). A obesidade é um fator de risco e prognóstico para outras DCNT como diabetes, DCV e câncer (HUST et al., 1999; MAJED et al., 2008). Existem evidências cumulativas da relação de sobrepeso e obesidade com aumento de risco de câncer em diferentes sítios primários (DALAMAGA, 2013; RENEHAM et al., 2006). A OMS declarou que o sobrepeso e obesidade foram responsáveis por um quarto, a um terço, dos casos de câncer de mama, cólon, endométrio, rim e esôfago no mundo em 2002 (WHO 2002). A IARC identificou que a população com IMC elevado (sobrepeso/obesidade) se configura num importante grupo de risco para desenvolvimento de câncer. Ao comparar a relação entre câncer e IMC elevado em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a carga de

câncer relacionado a sobrepeso e obesidade foi maior em países com IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) alto ou muito alto (4,8 e 5,3% respectivamente) versus moderado a baixo (1,6 e 1,0%, respectivamente). Nos Estados Unidos, um dos países com IDH mais elevado, estima-se que 9,5% dos novos casos de câncer em mulheres estão relacionados com sobrepeso/obesidade e uma parcela significativa dessa carga é por câncer de mama na pós-menopausa (MELINA et al., 2015).

A associação de ganho de peso e obesidade como fator de risco para câncer de mama foi primeiramente estabelecida na pós-menopausa (ELIASSEN et al., 2006; KEY et al., 2003; RENEHAM et al., 2006). Na pré-menopausa, embora existissem divergências nos resultados dos estudos populacionais e meta-análise, no final da década de 90 (VAN DEN BRANDT et al., 2000), os estudos populacionais atuais esclareceram e vieram a confirmar também essa relação (EMAUS M J et al., 2014; KEY et al., 2003; RENEHAM et al., 2006).

Além de fator de risco, a obesidade vem se configurando num fator modificador da doença. Sobrepeso e obesidade aumentam a mortalidade por câncer em 52% nos homens e em até 88% em mulheres (CALLE et al., 2003). Um crescente número de estudos científicos no mundo avalia o papel da obesidade como um fator de pior prognóstico independente para os pacientes com câncer, incluindo o câncer de mama (ARCE-SALINA et al., 2014; BAERCLAZ et al., 2008; CHAN et al., 2014; DALAMAGA, 2013; EWERTZ et al., 2010; MELINA et al., 2015; PROTANI et al., 2010; RENEHAM et al., 2006).

1.2 Sobrevida e câncer

Pacientes sobreviventes de câncer são aqueles que tiveram diagnóstico de câncer e podem estar curados, com a doença em controle e sem evidência, com doença ativa em controle ou com doença ativa em progressão. Estudos de sobrevida de base populacional ao longo dos cinco continentes no mundo evidenciaram aumento na sobrevida por câncer nas últimas décadas no mundo (ALLEMANI et al., 2015; COLEMAN et al., 2008; DE ANGELIS et al., 2014; SANKARANARAYANAN et al., 2010). O estudo de base populacional CONCORD-2, analisou a sobrevida por câncer em 67 países, englobando 279 bancos de base populacional, 25,7 milhões de adultos sobreviventes com diagnóstico de câncer do período de 1995 a 2009, e observou aumento de cinco anos na sobrevida por câncer na maioria dos sítios primários (principalmente cólon reto e mama nos países desenvolvidos), mas com taxas que têm variações nos diferentes continentes e nível de

desenvolvimento dos países (ALLEMANI et al., 2015). A sobrevida por câncer de cólon e reto aumentou em países desenvolvidos como Estados Unidos e Canadá de 63% a 65% em 1995-1999 para 93% a 95% em 2005-2009. Para o câncer de mama, observou-se um aumento da sobrevida para a maioria dos países entre os períodos de 1995-1999 para 2005-2009, principalmente os desenvolvidos. A taxa de sobrevida padronizada por idade em cinco anos para câncer de mama foi em torno de 80% ou mais em 34 países entre 2005-2009, enquanto em países da África, Ásia e Índia, foi de 53% a 68%. Nos Estados Unidos, um país com IDH elevado, as taxas de sobrevida para todos os cânceres aumentou de 49%, entre 1977 a 1999, para 68% de 2002 a 2008 (MAKDEOL, 2004). Na Europa, o estudo Eurocare-5 (DE ANGELIS et al., 2014) que envolveu uma análise de 28 milhões de pacientes diagnosticados com câncer no período de 1978 a 2008, demonstrou uma tendência de aumento na sobrevida por câncer, mas tendo seu peso variado em diferentes países europeus, e principalmente nos sítios primários de próstata, cólon reto e linfoma não-Hodgkin. Esse estudo ainda atribuía a melhora na sobrevida por câncer aos métodos de rastreamento efetivo, predispondo ao diagnóstico precoce do câncer, associado aos avanços moleculares e terapêuticos relacionados ao perfil genômico, ao desenvolvimento de novas drogas alvo moleculares e sua disponibilidade para o tratamento.

1.3 Câncer de mama: aspectos epidemiológicos e sobrevida.

O câncer de mama é o mais incidente e o responsável pela primeira causa de morte por câncer em mulheres atualmente no mundo (IARC, 2012). A incidência de câncer de mama no mundo vem crescendo concomitante com a mudança do papel da mulher no âmbito da família e do trabalho, o que determinou mudanças no comportamento e exposição a fatores de risco, a princípio mais presentes em países com alto nível de condição sócio econômico (WATERS et al., 2001). Em geral as taxas de incidência por câncer de mama são maiores em países desenvolvidos como a Suíça, Estados Unidos, Itália e outros países da Europa ocidental e menores em países em desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul. No entanto, as taxas de incidência vêm apresentando uma tendência de aumento, nas últimas décadas no mundo, e, principalmente em países em desenvolvimento do leste Europeu, Ásia e América Latina, como o Brasil (JEMAL et al., 2010). Na China as taxas de incidência por câncer de mama a partir da década de 90 vêm crescendo a uma velocidade

duas vezes maior em relação à taxa global, principalmente nas áreas urbanas (FAN et al., 2014).

Nos Estados Unidos, um estudo desenvolvido para avaliar os fatores de risco relacionados ao câncer de mama identificou que o risco de mulheres americanas serem diagnosticadas com câncer de mama ao longo da vida aumentou de um para cada 11 na década de 70, para um em cada oito mulheres na década atual, atribuindo-se o aumento das taxas de incidência na década de 70 à exposição estrogênica endógena (idade da primeira gestação) e uso de terapia de reposição hormonal; já na década de 80, à incorporação da mamografia no rastreamento do câncer de mama e ao aumento da detecção de novos casos; e no final da década de 90, relacionados ao estilo de vida e à obesidade (DE SANTIS, LIM et al., 2014). Os fatores de risco para câncer de mama são bem definidos relacionados à reprodução (menarca, menopausa, idade da primeira gestação) e aumento da exposição estrogênica exógena, idade, predisposição genética (história familiar de câncer de mama e em parentes de 1º grau e mutações genéticas particularmente aquelas nos genes do BRCA-1 e 2) (CHEN et al., 2002; KESLEY, 1993; ROCKHILL et al., 1996), fatores ambientais, ocupacionais e relacionados ao estilo de vida como ingestão de álcool, tabagismo e a relação com peso e Índice de Massa Corpórea (BEND et al., 2002; HARRIS et al., 1992; KEY et al., 2003; RENEHAM et al., 2006)

Em 2008 foram estimados 1.380.000 novos casos de câncer de mama no mundo (IARC, 2012). No Brasil foram 49.400 novos casos de câncer de mama em 2008, com taxa de 51 por 100.000 mulheres, e 57.120 novos casos em 2014 com taxas de 56 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2014). Em todas as regiões do Brasil, no ano de 2012, exceto a região Norte, o câncer de mama foi o mais incidente nas mulheres, representando em torno de 26% a 29% dos novos casos nesse ano. Na Bahia foram registrados 2.110 novos casos de câncer de mama em 2012 e para Salvador, 810 novos casos com taxas brutas de incidência de 27,6 e 52,7 mulheres por 100.000 habitantes, respectivamente (INCA, 2014).

O câncer de mama foi o mais prevalente no mundo e em $\frac{3}{4}$ dos países do mundo em 2008, dos 184 países avaliados, 145 tinham câncer de mama como o mais prevalente para as mulheres (exceto países da Ásia como a Índia e alguns países da África Sub-Sahara, onde câncer de colo ainda era o mais importante) (BRAY et al., 2012). No Brasil, em 2012, o câncer de mama foi o segundo mais prevalente para ambos os sexos e o mais prevalente nas mulheres (IARC, 2012). O estabelecimento de dados de prevalência de câncer de mama está relacionado à sua incidência e aumento na sobrevida observada nas últimas décadas. O

câncer de mama está, dentre os sítios primários, no grupo de maior sobrevida em cinco anos, padronizada por idade, de 81,8%. Em 2014 nos Estados Unidos, das 9,6 milhões de mulheres sobreviventes de câncer, o de mama foi o mais prevalente (41%) com 3,1 milhões de mulheres vivas, e um adicional de 232.670 novos casos diagnosticados, com idade mediana ao diagnóstico de 62 anos: 72% tendo mais de 60 anos ao diagnóstico e apenas 10%, com menos de 50 anos ao diagnóstico (DE SANTIS, MA et al., 2014). A tendência observada para sobrevida por câncer de mama nos Estados Unidos é de aumento das taxas em cinco anos de 75%, na década de 70, para 90% no final da década de 90 (1999-2005) (SEER, 2015). Na Europa, a sobrevida em cinco anos, padronizada por idade, passou de 78,4% em 1999-2001 para 82,8% em 2000-2007, embora com algumas variações dessas taxas por países e se apresentando mais baixas em países do leste Europeu, Inglaterra e a Dinamarca (DE ANGELIS et al., 2014). No estudo CONCORD-2 a sobrevida padronizada por idade em cinco anos para câncer de mama em países da África, Ásia e Índia passou de 53%, nos anos de 1995-99, para a 68% entre 2005 e 2009 e, no Brasil, de 78% em 1995-99 para 87% em 2009 (ALLEMANI et al., 2015).

Os estudos de sobrevida por câncer de mama, de base hospitalar no Brasil, não delimitam tendências e demonstram diferentes cenários regionais. A sobrevida variou de 57,1% em cinco anos, na década de 80 (ABREU et al., 2012), para 75% (MENDONÇA et al., 2004) e para 87,7% (MORAES et al., 2006), na década de 90.

Pacientes sobreviventes de câncer de mama invariavelmente carrearão sequelas tardias e crônicas advindas dos tratamentos cirúrgicos e clínicos e, não necessariamente estão livres da doença, demandando, em consequência, cada vez mais o conhecimento e estabelecimento desse perfil epidemiológico e a atenção multidisciplinar no desenvolvimento de ações voltadas para a reabilitação da saúde ou controle de sintomas, que possam traduzir uma melhor qualidade de vida dessas pacientes.

1.4 Câncer de Mama: fatores prognósticos e o papel da obesidade

1.4.1 Fatores prognósticos no câncer de mama

Câncer é uma doença que se caracteriza por alterações morfológicas e funcionais em uma célula ou conjunto de células, num determinado tecido, decorrentes de danos na molecular do DNA, acarretando o desencadeamento de eventos moleculares intra e

extracelulares, chamados de carcinogênese, onde as células adquirem uma capacidade anormal de diferenciação, proliferação descontrolada e invasão. Esse processo ocorre no desenvolvimento de todos os tipos de câncer, mas com aspectos peculiares em cada doença, determinando diferentes comportamentos biológicos por sítio primário, determinando diferentes prognósticos de doença. Tomando-se como exemplo diferenças do comportamento biológico do câncer, num extremo de maior agressividade de doença encontra-se o câncer de pulmão, doença de alta letalidade e apresentação predominantemente avançada ao diagnóstico que confere uma sobrevida mediana de 12 meses ao diagnóstico e sobrevida em cinco anos de 10 a 20% e no outro extremo, o câncer de próstata, de mais baixa letalidade e mesmo sendo diagnosticado em estágio avançado, apresenta sobrevida que podem chegar entre 8 a 10 anos (ALLEMANI et al., 2015).

Fatores prognósticos no câncer são aqueles que determinam a agressividade da doença e sua sobrevida (incluindo aspectos de cura ou não cura da doença, letalidade e cronificação da doença) independente dos tratamentos utilizados. Os principais fatores prognósticos no câncer são determinados pelo sítio primário, extensão da doença, características biológicas do tumor, fatores de exposição e hábitos de vida. A avaliação de fatores prognósticos que vão influenciar na sobrevida do câncer tem grande relevância na epidemiologia e na prática clínica. Os avanços ocorridos, principalmente no campo da biologia molecular e genética dos tumores nos últimos 20 anos, vêm contribuindo para um maior entendimento da patogênese da doença e da interação de múltiplos fatores envolvidos no desenvolvimento e/ou perpetuação do câncer e as características individuais da doença (a busca da impressão digital do câncer no indivíduo acometido), predizendo o seu comportamento e evolução (VAN'T VEER et al., 2002).

O câncer de mama tem como principais fatores prognósticos independentes a idade, o estadiamento (extensão do câncer internacionalmente padronizada e adotada), grau de diferenciação do tumor e os marcadores biológicos: expressão ou não de receptores hormonais na superfície celular de estrógeno e/ou progesterona e amplificação ou hiperexpressão do HER-2 (proteína transmembrana da família dos receptores de crescimento epitelial) (GOLDHIRSCH et al., 2005).

A idade é um fator prognóstico independente para o câncer de mama e é utilizado na estratificação de risco de recorrência e morte (WIDSCHENDTER et al., 2015), onde pacientes abaixo de 35 anos apresentam maior taxas de recorrência da doença e menor sobrevida comparadas às acima dos 35 anos, determinando modalidades de tratamentos que

podem impactar nas taxas de cura e sobrevida dos pacientes (NCCN, 2015). No estudo de Fredhalm e colaboradores (2009), analisando-se somente a idade como fator prognóstico, verificaram que pacientes com menos de 35 anos tiveram sobrevida em cinco anos de 74,7%, enquanto as com mais de 35 anos a sobrevida subiu para 83% e, nas mulheres com mais de 69 anos a sobrevida atingiu 88%.

O estadiamento do câncer é a determinação da extensão da doença pelo tamanho do tumor e sua relação com estruturas vizinhas, acometimento ou não de linfonodos regionais pelo câncer e presença ou não de disseminação da doença à distância do sítio primário, metástase. O estadiamento é um fator prognóstico importante e está diretamente relacionado com a sobrevida. Para o câncer de mama, pelo sistema TNM (onde T representa o tamanho do tumor, N o acometimento linfonodal e M metástase a distância) atualmente na 7ª edição pela AJCC (EDGE et al., 2010), se estabelecem os estádios I a IV da doença onde estádios I e II são considerados como estádios iniciais e os estádios III e IV, como doença localmente avançada e metastática. No estágio I, as doenças são consideradas curáveis com sobrevida global em cinco anos de 98%, já no estágio II, a depender do tamanho do tumor e acometimento linfonodal axilar, essa sobrevida cai para 83% em cinco anos e nos estádios IV, a doença tem um caráter incurável e a sobrevida em cinco anos não passa de 24% das mulheres com diagnóstico (SEER, 2015). Outro fator prognóstico importante é o grau tumoral que indica a diferenciação da célula neoplásica e a agressividade da doença. Assim, tumores pouco diferenciados ou de alto grau (GIII) têm pior prognóstico, com menor sobrevida quando comparados com tumores moderadamente diferenciados ou de grau intermediário (GII) e bem diferenciados ou baixo grau (GI) (RAKHAN et al., 2008). O câncer de mama atualmente é dividido em quatro grupos ou subtipos moleculares de doença, baseados em fatores prognósticos tumorais definidos clinicamente pelo *status* dos receptores hormonais, expressão do HER2, índice de proliferação celular Ki-67, expressão de proteínas de membrana como EGFR, CK5/6 determinando a agressividade da doença (THE CANCER GENOME, 2012) e por subtipos histológicos correspondentes: a) Luminal A *like*- se caracteriza por tumores receptor hormonal (RH) positivo e HER2 negativo b) Luminal B *like* - apresenta RH positivo e HER2 positivo; c) subgrupo do HER2 (enriquecido pelo HER2), com RH negativo e HER2 positivo; d) triplo negativo - que têm RH negativo e HER2 negativo. O subtipo Luminal A *like* é o de melhor prognóstico. O luminal B *like* e HER2 têm um prognóstico intermediário, mas com o advento da terapia alvo específica para o HER2 o prognóstico desse subgrupo vem melhorando nos últimos anos (PICCART-

GEBHART et al., 2005; LOBBEZZO et al., 2013). Os tumores triplos negativos são os de pior prognóstico, tanto pelo comportamento biológico mais agressivo, quanto pela menor responsividade aos tratamentos quimioterápicos convencionais (AMBRAMSON et al., 2014; METZGER-FILHO et al., 2012).

Pobreza, baixo nível educacional e restrição do acesso aos serviços de saúde assim como as condições inadequadas de assistência desses serviços relacionados à disponibilidade de diagnóstico precoce e de tratamentos adequados e oportunos para a doença estão associados à menor sobrevida por câncer de mama, determinando pior prognóstico de doença (DE SANTIS, MA et al., 2014; DEBIASE et al., 2016). Países onde programas de prevenção e detecção precoce de câncer não são organizados ou são pouco efetivos condicionam o diagnóstico do câncer de mama em fase avançada, com possibilidade de cura da doença remota e taxas de sobrevida baixa em cinco anos, em torno de 40%. Em países desenvolvidos, que dispõem de programas de prevenção e detecção precoce do câncer organizados e efetivos, a maioria das mulheres são diagnosticadas com doença em estágio inicial e apresentam taxas de sobrevida em cinco anos em torno de 85% (FERLAY, 2010).

1.4.2 Obesidade: fator de risco e prognóstico para o câncer de mama

Nas últimas décadas, a obesidade vem sendo relacionada com aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa associado à condição hormonal. Num estudo de coorte, mulheres americanas que apresentaram ganho de peso na vida adulta de 10 kg ou mais apresentaram risco aumentado de desenvolver câncer de mama na pós-menopausa (ELIANSEN et al., 2006). Na China, pacientes com sobrepeso e obesas tiveram um risco 4 vezes maior de desenvolver câncer de mama em relação às não obesas (LI et al., 2014). Existia uma controvérsia na literatura sobre a relação entre obesidade e câncer de mama na pré-menopausa, acreditando-se inclusive que poderia existir uma associação inversa entre obesidade e risco de câncer de mama em pacientes na pré-menopausa (URSIN et al., 1995). No entanto, estudos mais atuais corroboram a forte associação de obesidade com aumento de risco de câncer de mama na pós-menopausa e na pré-menopausa, assim como o papel da obesidade como um fator de pior prognóstico independente para a doença, impactando de forma negativa na sobrevida das pacientes com câncer de mama (ARCE-SALINA et al., 2014; BAERCLAZ et al., 2008; CHAN et al., 2014; DALAMAGA, 2013; MELINA et al., 2015; RENEHAM et al., 2006).

A obesidade como fator de pior prognóstico no câncer de mama se evidencia em diversos estudos que avaliam seu impacto na sobrevida, taxas de recaída e progressão e mortalidade. Um estudo mexicano avaliando pacientes com diagnóstico de câncer de mama localmente avançado e obesidade como fator prognóstico, observou em um seguimento de dois anos, taxa de sobrevida global 5% menor ($p=0,05$) em pacientes obesas em relação às não obesas de: 91,5% versus 85,9%, respectivamente (ARCE-SALINE et al., 2014). Um estudo conduzido no Reino Unido em pacientes com câncer de mama com idade menor que 40 anos, obesas e não obesas, demonstrou que a sobrevida global em oito anos e o intervalo livre de doença foi significativamente maior para as pacientes não obesas em relação às obesas, e as pacientes obesas tinham tumores com fatores de pior prognóstico (tamanho do tumor maior que 2,0 cm, grau tumoral III, presença de linfonodos axilares acometidos, Receptores Hormonais negativos e HER2 negativo) em relação às pacientes com peso normal (COPSON et al., 2015). Um estudo europeu demonstrou que pacientes obesas tiveram uma chance quase duas vezes maior de apresentarem câncer de mama em estádios não inicial, EIII e IV ao diagnóstico, em relação às pacientes com peso normal ou sobrepeso (DEGLISE et al., 2010). O estudo BIG 02-98, um dos grandes estudos americanos de tratamento adjuvante para câncer de mama axila positiva, 19% das pacientes eram obesas e essas pacientes tinham estadiamento de doença mais avançado com tumores maiores, assim como, maior número de linfonodos axilares envolvidos ao diagnóstico em relação às pacientes não obesas (AZAMBUJA et al., 2010). Os dados de sobrevida no BIG 02-98 demonstram que a obesidade foi um fator prognóstico independente de pior sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) para pacientes obesas, estatisticamente significante: a diferença de SLD em cinco anos foi 75,9% para não obesas versus 70% para obesas e SG 87,5% para não obesas versus 82,9% para as obesas (AZAMBUJA et al., 2010). Pacientes obesas com doença local avançada (ARCE-SALINA et al., 2014) tratadas com quimioterapia neoadjuvante tiveram menores taxas de resposta patológica completa e sobrevida em relação às com peso normal. Mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, o risco de desenvolver metástase a distância em dez anos foi 46% maior para pacientes obesas e a mortalidade foi 38% maior em 30 anos para pacientes obesas em comparação às não obesas (EWERTZ et al., 2011).

Uma meta-análise (PROTANI et al., 2010) envolvendo estudos de câncer de mama no período de 1963 a 2005, avaliou o impacto da sobrevida das pacientes com câncer de mama e obesidade, demonstrou pior sobrevida para pacientes obesas em relação às não

obesas com chance de morte 33% maiores para as pacientes obesas. Outra meta-análise (CHAN et al., 2014) com 82 estudos avaliando o IMC (Índice de Massa Corporal) e sobrevivência em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, demonstrou um risco aumentado de mortes de quase duas vezes em mulheres obesas, maior na pré-menopausa. Chan e colaboradores (2014) demonstraram um aumento no risco de mortalidade geral de 41%, 23% e 21% e específica por câncer de mama de 35%, 25% e 68%, respectivamente para pacientes obesas antes do diagnóstico, obesas até 12 meses do diagnóstico e, obesas após 12 meses do diagnóstico.

Alguns estudos demonstram o grau de obesidade, GII e GIII (IMC entre 35-39,9 e >40, respectivamente), como um fator de pior prognóstico independente para mulheres com diagnóstico de câncer de mama (PAJARES et al., 2013; WIDSCHENDTER P et al., 2015). Na meta-análise de Chan e colaboradores (2014), as pacientes obesas mórbidas (IMC \geq 40kg/m²) apresentaram risco significativo maior de mortalidade geral, de 81%, e específica para câncer de mama, de 40%.

Os estudos que investigam os processos de carcinogênese envolvidos no câncer de mama e obesidade vêm demonstrando que a conjugação da obesidade, resistência à insulina e adipocinas (leptina e adiponectina) estão implicados na patogênese da doença, envolvendo vias de sinalização da insulina e de inflamação mediando essa relação (BAERCLAZ et al., 2008; BJORGE et al., 2010; DALAMAGO, 2013). Essas condições geram maior exposição estrogênica do tecido mamário pela conversão periférica no tecido adiposo de andrógenos adrenais em estrógeno e a ação de citocinas, destacando as adiponectina e fatores estimuladores de crescimento, produzidos exclusivamente no tecido adiposo, e o aumento dos níveis de IGF-1 (Fator de crescimento insulina-like) em decorrência da hiperinsulinemia, todos envolvidos em vias de crescimento e proliferação tumoral.

Detectar fatores relacionados com o processo de adoecimento e sobrevivência é de extrema relevância numa doença de grande incidência e mortalidade, que determina incapacidades físicas e emocionais as sobreviventes (KILBOURNE et al., 2011) como é o câncer de mama, para que políticas de prevenção e de acompanhamento dessas mulheres possam ser elaboradas e implementadas, visando diminuir a mortalidade, a carga de doença e melhorar a qualidade de vida dessas pacientes, assim como o controle e combate a obesidade. Dados atuais já demonstram a perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade está associada a uma redução de 53% nas mortes relacionadas com câncer (DRAZIN et al., 2011). Numa coorte de mulheres americanas, se identificou que mulheres

em menor risco para desenvolverem câncer de mama foram aquelas que mantiveram ou perderam peso a partir das idades de 18 a 30 anos, concluindo que evitar ganho de peso na vida adulta em mulheres (mais de 5% do peso habitual) reduz o risco de câncer de mama na pós-menopausa (HARVIE et al., 2005). Um estudo europeu atual, o SHAPE-2, avaliou o impacto da perda de peso relacionado à atividade física mais dieta em mulheres com sobrepeso ou obesidade na pós-menopausa e observou que perda de peso modesta mais sustentada, entre 3% e 5% do peso inicial, resultou em mudanças hormonais relacionadas à menor exposição estrogênica, decorrentes da diminuição da conversão pela enzima aromatase na gordura periférica de andrógenos em estrógenos endógenos, que é um fator para o desenvolvimento de câncer de mama na pós-menopausa (VAN GEMERT et al., 2015). Programas de prevenção de câncer a nível mundial como o World Cancer Research Fund International preconizam políticas de prevenção primária ao câncer baseado no controle do peso, prática regular de atividade física, alimentação rica em frutas e verduras, exclusão ao uso de carnes vermelhas defumadas e a não ingestão de bebidas alcoólicas (World Cancer Research Fund International, 2015).

A relevância do tema dessa dissertação decorre da escassez de dados epidemiológicos e estudos que relacionem obesidade e sobrevida por câncer de mama em nosso meio. Os estudos de sobrevida de base populacional permitem o diagnóstico situacional, mas têm a limitação para avaliar fatores prognósticos biológicos e ambientais, pela especificidade de dados necessários nem sempre encontrados em registros de base populacional, como é para obesidade e câncer de mama, por exemplo. Alterar e melhorar o prognóstico do câncer de mama é de extrema importância não só no âmbito individual como coletivo. A geração de conhecimento sobre esse tema pode proporcionar melhorias e avanços na assistência e cuidado às mulheres sobreviventes de câncer de mama e na elaboração de políticas de saúde em todos os níveis de atenção do primário ao terciário, para o combate e controle da obesidade e do câncer de mama e melhora na qualidade de vida das pacientes.

Esse projeto de mestrado tem como objetivos avaliar o papel da obesidade como fator prognóstico em um grupo de mulheres com diagnóstico de câncer de mama, e analisar a interação de fatores biológicos prognósticos como: tamanho do tumor, acometimento linfonodal axilar, grau do tumor, *status* do receptor hormonal e expressão do HER-2 e sua associação com obesidade, embasando essa discussão em aspectos fisiopatológicos envolvendo o papel das adipocinas, hormônios secretados pelo tecido adiposo e responsáveis

pelo controle do peso dentre outras funções, “dirigindo” o aparecimento, desenvolvimento e/ou comportamento biológico do câncer de mama em mulheres.

2. OBJETIVOS

Geral

Avaliar o papel da obesidade como fator prognóstico em um grupo de mulheres com diagnóstico de câncer de mama considerando a presença de outros fatores prognósticos relacionados ao tumor como: tamanho do tumor, *status* linfonodal, grau do tumor, *status* do receptor hormonal e expressão do HER-2 e realizar revisão sistemática sobre o papel das adipocinas no risco e prognóstico do câncer de mama, relacionado à obesidade.

Específicos

- Descrever a frequência de obesidade e das covariáveis: *status* menopausal, estadiamento do câncer, tamanho do tumor, acometimento linfonodal axilar, grau do tumor, expressão de receptores hormonais, do HER2 e subtipo histológico num grupo de mulheres com câncer de mama.
- Analisar a interação da obesidade e das covariáveis (*status* menopausal, estadiamento do câncer, tamanho do tumor, acometimento linfonodal axilar, grau do tumor e expressão de receptores hormonais, HER2 e subtipo histológico) na progressão e óbito por câncer de mama.
- Calcular as sobrevidas livre de progressão (SLP) e global (SG) por câncer de mama e analisar sua relação com a variável independente obesidade e as outras covariáveis (*status* menopausal, estadiamento do câncer, tamanho do tumor, acometimento linfonodal axilar, grau do tumor, expressão de Receptores Hormonais, HER2 e subtipo histológico).

ARTIGO 1

A OBESIDADE COMO FATOR PROGNÓSTICO NO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

RESUMO

A obesidade se constitui em um fator de pior prognóstico para o câncer. Pacientes obesas tendem a apresentar, ao diagnóstico de câncer de mama, tumores com características biológicas de maior agressividade em comparação às pacientes não obesas, resultando em maiores taxas de recaída e progressão da doença, redução na sobrevida livre de doença e sobrevida global por câncer de mama. O objetivo do estudo foi avaliar o papel da obesidade como fator prognóstico em um grupo de mulheres com diagnóstico de câncer de mama e sua interação com fatores biológicos prognósticos do tumor, em um estudo de sobrevida, retrospectivo, de base hospitalar cuja variável dependente foi progressão ou óbito por câncer de mama num seguimento de cinco anos e a variável independente, obesidade. As sobrevidas livre de progressão (SLP) e global (SG) foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e a análise multivariável, pelo modelo de regressão de Cox. Do total de 274 pacientes, 62% estavam acima do peso. Pacientes obesas apresentaram ao diagnóstico uma maior proporção de tumores maiores, entre 2,0 a 5,0 centímetros, e estadiamento mais avançado (E III), enquanto as pacientes não obesas apresentaram uma maior proporção de tumores menores que 1,0 cm e estadiamento inicial (E I) ($p=0,007$). A proporção de progressão foi semelhante para as pacientes obesas e não obesas assim como de mortes por câncer de mama. As taxas de SLP em dois anos não diferiram entre as obesas e não obesas: 87% e 85%, respectivamente, mas houve uma diferença não significativa em cinco anos de 75% para as obesas e 79% para as não obesas com tendência de afastamento das curvas de sobrevida. As taxas de SG em cinco anos foram de 77% para as pacientes obesas e 81% para as não obesas. A obesidade não se constituiu num fator independente de pior prognóstico nessas pacientes. O estudo evidenciou que pacientes obesas apresentam estadiamento mais avançado ao diagnóstico de câncer de mama, sendo necessário um tempo de seguimento maior dessas pacientes para que diferenças na sobrevida possam ser detectadas.

Palavras chaves: Câncer de mama, obesidade e sobrevida

ABSTRACT

Obesity has a negative impact on cancer prognosis. Obese patients tend to present, at the diagnosis of breast cancer, tumors with biological characteristics of greater aggressiveness compared to non-obese patients, reflecting higher rates of relapse and disease progression, reduction in disease-free survival and overall survival. The objective of this study was to evaluate the role of obesity as a prognostic factor in a group of women with breast cancer. This is a retrospective hospital based study. The dependent variable was the progression or death by breast cancer in follow-up of five years and the independent variable was obesity. The median progression free survival (PFS) and the overall survival (OS) were calculated using the Kaplan-Meier method and the Cox regression model. Of the total of 274 patients 62% were overweight and 28% were obese; 73% of patients had initial staging I and II at diagnosis. Obese patients presented a higher proportion of larger tumors at diagnosis, between 2.0 to 5.0 cm, and more advanced staging (E III), while the non-obese patients presented a higher proportion of smaller tumors than 1.0 cm and initial staging (E I) ($p = 0.007$). Progression free survival rates in two years did not differ between the obese and non-obese: 87% and 85%, respectively, but there was a non-significant difference in five years 75% for non-obese and 79% for the obese ($p=0,796$). Overall survival rates in five years was 77% for obese and 81% for non-obese women ($p=0,854$). Obesity, in multivariate analysis, was not an independent factor of worse prognosis in these patients. This study showed obese patients present more advanced staging at diagnosis, and greater follow-up of these patients is necessary to identify differences in survival.

Keywords: Breast cancer, obesity and survival

INTRODUÇÃO

O câncer se constitui num problema de saúde pública, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), não só pela sua alta carga de mortalidade, ocupando o 2º lugar como causa de morte no mundo atrás somente das Doenças Cardiovasculares, mas também pela sua crescente incidência¹ e aumento da prevalência, especialmente em sítios com a mama, nas últimas duas décadas^{2,3,4}. O câncer de mama nas mulheres é o mais prevalente no mundo e em ¾ dos países⁵. O aumento da prevalência de câncer de mama está relacionado com o aumento da sobrevida que vem sendo observado, não só em países desenvolvidos, mas também em desenvolvimento como o Brasil, onde a sobrevida padronizada por idade em cinco anos por câncer de mama passou de 78% no período de 1995-1999 para 87% entre 2005-2009². No ano de 2012, estimaram 32,5 milhões de pessoas sobreviventes de câncer no mundo, 15 milhões de homens e 17 milhões de mulheres, sendo que 36% do total das mulheres sobreviventes, 6,2 milhões, tinham diagnóstico de câncer de mama⁶.

A obesidade e o sobrepeso são condições relacionadas com o aumento do risco para câncer em diversos sítios primários dentre eles a mama⁷. Mulheres obesas têm um risco 50% maior de desenvolverem câncer de mama em relação às não obesas⁸. Em 2012, 3,5% (481 mil) dos novos casos de câncer foram atribuídos ao IMC elevado, sendo 1,9% (136 mil) dos novos casos em homens e 5,4% (345 mil) em mulheres⁹. A obesidade, além de fator de risco, é um fator de pior prognóstico para o câncer. Segundo a Organização Mundial de Saúde, um terço das mortes por câncer no mundo atualmente são relacionadas a cinco principais fatores relacionados com o estilo de vida e dieta, dentre eles o alto Índice de Massa Corporal (IMC): sobrepeso e obesidade¹⁰. Estudos de meta-análise demonstram que a obesidade em mulheres aumenta o risco de morte por câncer de mama em quase duas vezes^{11,12}. Ainda o aumento de peso em mulheres com diagnóstico de câncer de mama, no período de 12 meses antes do diagnóstico e até 12 meses após o diagnóstico, para cada 5mg/kg de ganho no IMC, aumentou o risco de morte geral de 8% a 17% e de mortes por câncer de mama de 14% a 29%¹¹. Pacientes obesas tendem, ao diagnóstico de câncer de mama, apresentarem tamanho de tumor maiores, *status* linfonodal positivo, estadiamento

mais avançado ao diagnóstico e características biológicas de maior agressividade pelo grau de diferenciação tumoral em relação às pacientes não obesas^{13,14,15} refletindo em taxas de recaída e progressão da doença maiores, redução na sobrevida livre de doença¹⁶ e sobrevida global por câncer de mama^{17,18}. Por outro lado, a perda de peso ou manutenção do peso em mulheres a partir das idades de 18 a 30 anos reduz o risco de câncer de mama na pós-menopausa¹⁹ e, em indivíduos com sobrepeso e obesidade, a perda de peso está associada a uma redução de 53% nas mortes relacionadas com câncer²⁰.

Detectar fatores de risco e prognóstico modificáveis, como a obesidade relacionada ao câncer de mama, é de extrema relevância numa doença de incidência e mortalidade expressiva, que determina incapacidades físicas e emocionais²¹.

Esse artigo tem como objetivo avaliar o papel da obesidade na sobrevida de mulheres com diagnóstico de câncer de mama considerando-se a presença de outros fatores prognósticos relacionados ao tumor.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de mama e sua relação com obesidade e fatores prognósticos tumorais. O estudo compõe-se de uma amostra de base hospitalar de mulheres acima de 18 anos, com confirmação diagnóstica de câncer de mama, atendidas numa instituição privada para tratamento oncológico na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, no período de 2009 a 2012. As pacientes foram selecionadas através da pesquisa em banco de dados do prontuário eletrônico da instituição, e foram elegíveis para inclusão todas as pacientes mulheres, acima de 18 anos, com confirmação diagnóstica de câncer de mama. As pacientes foram selecionadas através da codificação da doença pelo CID-10 (Classificação Internacional das Doenças, 10ª edição, 1998) c50 que inclui as histologias de carcinoma invasivo de mama: ductal, lobular, medular, papilífero e não especificados, e que possuíssem registro de no mínimo uma consulta subsequente após o diagnóstico.

Os dados coletados e a confirmação histológica foram obtidos pela consulta ao prontuário médico e acesso aos laudos anatomopatológico em prontuário. Os seguintes dados foram transpostos para uma ficha específica: idade ao diagnóstico, peso em

quilogramas (kg), altura em metros (m), *status* menopausal, tabagismo, tamanho do tumor, acometimento linfonodal axilar, grau do tumor, expressão do receptor hormonal (RH), expressão do HER-2, estadiamento ao diagnóstico, tratamentos realizados (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia), recidiva de doença (data e local), progressão de doença (data e local) e óbito (data).

A obesidade, definida com variável independente principal, foi classificada a partir dos dados de peso e altura das pacientes contidas no prontuário eletrônico e calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) peso (kg)/altura (m), sendo desdobrado em duas variáveis: uma dicotômica obesa ($IMC \geq 30$) e não obesa ($IMC < 30$); uma variável quantitativa de categorização pelo IMC segundo a OMS em baixo peso ($IMC < 17,9$), peso normal (IMC entre 18,0 a 24,9), sobrepeso (IMC entre 25,0 a 29,9), obesidade GI (IMC entre 30 a 34,9), obesidade GII (IMC entre 35 a 39,9) e obesidade GIII ($IMC \geq 40$). A variável idade foi categorizada em pacientes abaixo de 50 anos e com 50 anos ou mais. A variável menopausa foi codificada como sim ou não pelo registro do prontuário: *status* menopausal presente foi definido pelo relato no prontuário de menopausa ao diagnóstico de câncer.

As pacientes foram categorizadas pelo estadiamento da doença conforme dados de prontuário, segundo a 7ª edição do TNM para câncer de mama em estádios I, II, III e IV. O tamanho de tumor foi categorizado separadamente pelo tamanho em centímetros (cm) baseado no registro médico ou laudo anatomopatológico em: menores que 1,0cm, de 1,0 a 2,0 cm, 2,1 a 5,0cm e maior que 5,0 cm. O acometimento linfonodal axilar foi definido pela presença ou não de células malignas na drenagem linfática axilar ipsilateral ao tumor presente como sim ou ausente como não (seja em amostras de pesquisa de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar), não sendo considerado o número de linfonodos acometidos. O grau do tumor foi classificado pelos achados anatomopatológicos em GI, GII e GIII. O Receptor Hormonal foi categorizado pelos achados de imunohistoquímica como positivo, nos casos de receptores de estrógeno e/ou progesterona positivos, e negativo caso ambos receptores de estrógeno e progesterona fossem negativos. Hiperexpressão do HER2 foi definida como positivo caso a imunohistoquímica fosse 3+ ou FISH positivo; HER2 negativo, caso a imunohistoquímica fosse 1+, 2+ ou FISH negativo²². Foram coletados os dados de Ki-67 dos laudos histopatológicos, mas pela grande quantidade de laudos sem esse dado, ele foi desconsiderado, não sendo incluído nas análises. Pelos achados da expressão do Receptor Hormonal e HER2 as pacientes foram agrupadas por subtipos histológicos em: tumor RH positivo e HER2 negativo (luminal *A-like*), tumor RH e HER2 positivo (luminal

B-like), RH negativo e HER2 positivo (enriquecido pelo HER-2) e RH negativo e HER2 negativo (triplo negativo)²³.

Para cada indivíduo, a data de diagnóstico foi considerada como o momento de entrada na amostra nos anos de 2009 a 2012, sendo acompanhados seus registros até a data da coleta no período de 15/08/2015 a 15/09/2015.

O evento de interesse foi o tempo decorrido entre o diagnóstico da doença e o primeiro evento definido como: progressão de doença ou óbito. Progressão de doença foi definida como a recidiva do câncer nos pacientes estádios I a III que se encontravam sem evidência de doença e, para os pacientes no estágio IV, em vigência de tratamento ou seguimento, a progressão do câncer em sítio primário e/ou de metástases. Os pacientes que perderam seguimento ou não apresentaram o desfecho/evento de interesse até o momento da análise dos dados foram censurados e incluídos na análise de sobrevida, assim como os pacientes que foram a óbito por causas não relacionadas ao câncer de mama²⁴.

A análise dos dados obtidos foi realizada em três etapas. Calcularam-se as frequências, medidas de tendência central e de dispersão, e a associação entre obesidade e as co-variáveis utilizando-se o teste do qui-quadrado de Pearson. A segunda etapa foi a análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier, obtendo-se as curvas e as taxas de Sobrevidas Livre de Progressão (SLP) e Global (SG) para a toda a amostra e segundo a variável independente obesidade e as variáveis: idade (<50 anos e 50 anos ou mais), estadiamento (I, II, III e IV), tamanho de tumor (<1 cm, de 1 a 2 cm, 2,1 a 5 cm e > 5cm), acometimento linfonodal axilar (sim ou não), grau do tumor (GI, GII e GIII), expressão do RH, HER2 e subtipo histológico. As curvas de sobrevida (SLP e SG) para cada variável foram comparadas utilizando-se o teste de log-rank. Na última etapa realizou-se a análise de regressão multivariada de Cox²⁵ para avaliar o papel da obesidade e das variáveis como fatores prognósticos independentes para câncer de mama. A verificação do atendimento do pressuposto de azares proporcionais para as variáveis foi realizada comparando-se curvas de sobrevida observadas às estimadas pelo modelo de Cox. O nível de significância para pré-seleção de variáveis, usando-se a regressão de Cox bivariável, foi de 5%. Todas as variáveis que atenderam ao pressuposto dos azares proporcionais foram pré-selecionadas e o método da modelagem foi o de trás para frente (“backward”) em etapas inteligentes (“stepwise”); o teste estatístico para remoção das variáveis foi o método da verossimilhança máxima, com nível de significância de 5% e o método para entrada das variáveis foi o teste score, com o mesmo nível de significância.

Para a realização dessas análises foi utilizado o Pacote Estatístico da Social Sciences “SPSS”.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia em 09/07/2015 e obteve aprovação para sua realização em 04/08/2015 sob o número CAAE 47385115.2.0000.5577.

RESULTADOS

Um total de 274 pacientes foram incluídas no estudo. A idade das pacientes variou entre 25 e 90 anos, com mediana de 58 anos e média de 57,2 anos. Dois terços das pacientes tinham idade ≥ 50 anos ($n=180$), o que correspondeu a 69% ($n=142$) das mulheres que se encontravam na menopausa. Setenta e duas pacientes (28%) estavam obesas e 35% ($n=90$), com sobrepeso. Dentre as pacientes obesas, 72% ($n=53$) tinham obesidade GI, 22% ($n=16$) obesidade GII e 4% ($n=3$) obesidade mórbida.

Em relação às variáveis relacionadas ao tamanho do tumor, 61% das pacientes apresentaram tumores menores que 2,0 cm, sendo que em 23% ($n=60$) eram tumores menores que 1,0 cm e 38% ($n=202$), entre 1,0 a 2,0 cm. Ausência de acometimento linfonodal axilar pelo câncer ocorreu em 64% das mulheres ($n=162$). A distribuição pelo estadiamento demonstrou que a maioria das pacientes foram diagnosticadas nos estádios iniciais I, 40% ($n=107$) e II, 33% ($n=88$). Dezenove por cento ($n=49$) tinham a doença no estágio III e 8% ($n=21$) no estágio IV ao diagnóstico. A caracterização histológica dos tumores foi 17% ($n=38$) GI (bem diferenciados), 47% ($n=105$) GII (moderadamente diferenciados) e 36% ($n=82$) GIII (pouco diferenciados). O receptor hormonal foi positivo em 77% ($n=208$) das mulheres e a expressão do HER-2, positivo em 17% ($n=46$). O subtipo histológico mais frequente foi o receptor hormonal positivo HER-2 negativo com 67% ($n=180$) dos tumores, seguido dos triplos negativos (16%, $n=44$), receptor hormonal positivo HER2 positivo (11%, $n=28$) e o enriquecido pelo HER2 (6%, $n=17$).

Quanto ao tratamento instituído, 93% ($n=254/273$) foram cirúrgicos, radioterapia 76% ($n=201/266$) das pacientes, quimioterapia 74% ($n=201/271$) e hormonioterapia 72% ($n=192/266$).

A proporção de pacientes seguidas que apresentaram progressão foi de 20% ($n=55$) e a proporção de pacientes que foram a óbito foi de 17% ($n=46$). Apenas uma paciente evoluiu a óbito não relacionado ao câncer de mama (segundo câncer primário do SNC).

Em relação à distribuição da proporção entre pacientes obesas e não obesas não houve diferença na categorização por idade (≥ 50 anos e < 50 anos), *status* menopausal, acometimento linfonodal axilar, estadiamento e expressão do RH, HER2 e subtipo histológico. Pacientes obesas tinham proporcionalmente menos tumores bem diferenciados (grau GI), 8% (n=5) versus 21% (n=32), e mais tumores de grau intermediário, GII 53% (n=32) versus 43% (n=67) em comparação às não obesas (p=0,08). Pacientes obesas tiveram uma maior proporção de tumores maiores entre 2 a 5 cm 46% (n=34) versus às não obesas 30% (n=53) enquanto as pacientes não obesas apresentaram maior proporção de tumores menores que 1,0 cm 26% (n=46) versus 16% (n=12) nas obesas (p=0,007). As pacientes obesas apresentaram maior proporção de doenças em estadiamento local avançado, 27% (n=30), enquanto as pacientes não obesas foram diagnosticadas em estágio inicial 43% (n=78) (p=0,007).

A proporção de progressão do câncer de mama foi semelhante para as pacientes obesas e não obesas: 22% (n=16) e 20% (n=37), respectivamente. A proporção de mortes por câncer de mama, assim como para progressão, não diferiu para as pacientes obesas, 18% (n=13), em relação às nas obesas, 16% (n=30).

O tempo de seguimento para o evento progressão teve uma mediana 44 meses +/- 20,3 meses, mínimo de três meses e máximo de 79 meses. Para o evento óbito, o seguimento mediano foi de 46 meses +/- 19,4 meses, mínimo três meses e máximo de 79 meses. A sobrevida global das pacientes foi de 97% em um ano, 90% em dois anos, de 88% em três anos, 84% em quatro anos e 77% em cinco anos (FIGURA 1). A sobrevida livre de progressão foi de 93% em um ano, 86% em dois anos, 82% em três anos, 78% em quatro anos e 77% em cinco anos (FIGURA 2).

As taxas de sobrevida global foram piores para às não obesas (84% versus 91%, nas obesas) nos dois primeiros anos, com as curvas se cruzando após o terceiro ano de seguimento e, em cinco anos se apresentaram semelhantes em obesas e não obesas: 77% versus 81% respectivamente (FIGURA 3). As taxas de sobrevida livre de progressão em dois anos não diferiram entre as obesas e não obesas: 87% e 85%, respectivamente, mas houve uma diferença não significativa em cinco anos de 75% para as obesas e 79% para às não obesas com tendência de afastamento das curvas de sobrevida (FIGURA 4).

Na análise de sobrevida segundo as covariáveis prognósticas para câncer de mama, apenas a expressão do HER2 não diferiu em relação à SLP e à SG. Pacientes com idade menor que 50 anos apresentaram taxas de SG e SLP em dois e cinco anos piores. As

taxas para sobrevida global variaram, respectivamente, entre pacientes com menos de 50 anos em comparação às com 50 anos ou mais de 81% versus 93% em dois anos e 77% versus 84% em cinco anos, $p=0,015$; as taxas de sobrevida livre de progressão, em dois e cinco anos variaram de 85% versus 96% e 67% versus 86% nas pacientes abaixo de 50 anos e 50 ou mais, respectivamente.

Tumores menores que 1,0 centímetro tiveram SG e SLP de 99% comparados com sobrevidas significativamente menores para os tumores com mais de 5,0 centímetros, em dois e cinco anos, de 61% e 34% para SG e 45% e 38% para SLP, respectivamente. Pacientes com acometimento linfonodal axilar positivo apresentaram sobrevida pior em relação às sem acometimento axilar linfonodal: as sobrevidas em dois e cinco anos de pacientes com acometimento axilar positivo foi de 77% e 63% para SG e de 68% e 58% para SLP, respectivamente. Para pacientes sem acometimento axilar linfonodal pelo câncer as sobrevidas foram 96% e 87% de SG e 95% e 90% de SLP, em dois e cinco anos. O estadiamento, fruto do tamanho do tumor, do acometimento linfonodal axilar e presença ou não de metástase, também teve uma variação estatisticamente significativa nas sobrevidas para os estádios iniciais (I e II) em comparação com os estádios III e IV: SG em cinco anos foi de 95% nos estádios I, 87%, no II, 40%, no III e 19% no IV; SLP foi de 97% no estádio I, 89% no II, 46% no III e 15% no IV (TABELA 4).

Tumores bem diferenciados apresentaram melhores sobrevidas em dois e cinco anos se comparados aos pouco diferenciados: a sobrevida global variou em dois e cinco anos de 98% para os bem diferenciados e 87 e 71%, respectivamente, para os pouco diferenciados; a sobrevida livre de progressão foi de 99% para os bem diferenciados comparado às taxas de 81% e 69%, em dois e cinco anos, para os pouco diferenciados. Tumores com receptor hormonal positivo apresentaram melhores sobrevidas quando comparados aos RH negativo: sobrevida global de 95% e 85% para RH positivo e 75% e 60% para os RH negativo em dois e cinco anos e sobrevida livre de progressão de 92% e 85% nos RH positivo, 65% e 61% para os RH negativos. Em relação aos subtipos histológicos, os tumores triplo negativos foram os que apresentaram piores sobrevidas global, 63% e 54% em dois e cinco anos, e sobrevida livre de progressão, 60% e 53%, respectivamente. Os subtipos de RH positivo e enriquecido pelo HER-2 apresentaram taxas de sobrevida global e livre de progressão semelhante (TABELA 4).

Quando avaliado as curvas de sobrevida pela variável obesidade e as outras covariáveis, foram observadas diferenças nas sobrevidas, representadas por uma redução

acentuada das SG e SLP, para idade menor que 50 anos e tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros nas pacientes obesas. A sobrevida global em cinco anos em mulheres com menos de 50 anos variou de 33% nas obesas e 75% nas não obesas (FIGURAS 5 e 6) e sobrevida livre de progressão diferiu de 45% nas obesas para 74% nas não obesas (FIGURAS 7 e 8). Nenhuma paciente obesa com tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros se encontrava viva em cinco anos (FIGURA 9), enquanto entre as pacientes não obesas 45% estavam vivas e 50% vivas e livres de progressão (FIGURA 10)

Na análise de regressão múltipla, todas as variáveis atenderam aos pressupostos dos “azares proporcionais” exceto obesidade, mas por se constituir na variável independente principal do estudo foi forçada a sua entrada no modelo. Todas as outras variáveis atenderam ao pressuposto sendo incluídas na análise multivariável para os eventos progressão e óbito. As variáveis menopausa e HER2 não foram pré-selecionadas na análise univariada para ambos os eventos progressão e óbito. O grau tumoral apresentou um grande número de dados perdidos o que poderia afetar a análise final multivariada, sendo também excluído da análise para os eventos óbito e progressão. A análise multivariada demonstrou que o acometimento linfonodal axilar positivo aumentou em quatro vezes o risco de óbito, tamanho do tumor maior que 2,0 cm em três vezes, e subtipo histológico triplo negativo em 4,5 vezes, se configurando em fatores independentes de pior prognóstico para óbito. Para a progressão da doença, idade abaixo de 50 anos aumentou em duas vezes o risco, acometimento linfonodal axilar positivo em cinco vezes, tamanho do tumor maior que 2,0 cm em duas vezes e meia e receptor hormonal negativo em três vezes, se constituindo em fatores independentes de pior prognóstico para progressão (TABELA 5).

TABELA 1: Distribuição das pacientes segundo variáveis de interesse

Variável	N	%
IDADE		
< 50anos	94	34
>= 50 anos	180	66
OBESIDADE		
Obeso	74	28
Não Obeso	188	72
ÍNDICE DE MASSA CORPOREA (IMC)		
18-24,9	99	38
25-29,9	90	34
30-34,9	53	21
35-39,9	16	6
>40	3	1
MENOPAUSA		
Sim	142	69
Não	64	31
TAMANHO DO TUMOR		
<1,0cm	60	23
1,0-2,0cm	102	38
2,1-5,0cm	89	34
>5,0cm	13	5
LINFONODO AXILAR		
Sim	91	36
Não	162	64
ESTADIAMENTO		
I	107	41
II	88	32
III	49	19
IV	21	8
GRAU DO TUMOR		
Bem diferenciado	38	17
Moderadamente diferenciado	105	47
Pouco diferenciado	82	36
RECEPTOR HORMONAL		
Positivo	208	77
Negativo	62	23
HER2		
Positivo	46	17
Negativo	223	83
SUBTIPO HISTOLOGICO		
RH positivo e HER2 negativo	180	67
RH positivo e HER2 positivo	28	11

RH negativo e HER2 positivo	17	6
<u>RH negativo e HER2 negativo</u>	<u>44</u>	<u>16</u>

TABELA 2: Distribuição das variáveis vinculadas ao câncer de mama, segundo a variável obesidade.

Variável	Obesos		Não Obeso		p
	N	%	N	%	
IDADE					
< 50anos	23	31	68	36	0,52
>= 50 anos	51	69	120	64	
MENOPAUSA					
Sim	35	66	99	68	1,0
Não	18	34	46	32	
TAMANHO DO TUMOR					
<1,0 cm	12	16	46	26	0,007
1,0-2,0cm	25	34	70	39	
2,1-5,0cm	34	46	53	30	
>5,0cm	3	4	30	6	
LINFONODO AXILAR					
Sim	28	41	60	34	0,4
Não	40	59	114	66	
ESTADIAMENTO					
I	24	33	78	43	0,007
II	26	36	61	33	
III	30	27	29	16	
IV	3	4	15	8	
GRAU DO TUMOR					
Bem diferenciado	5	8	32	21	0,08
Moderadamente diferenciado	32	53	67	43	
Pouco diferenciado	24	39	56	36	
RECEPTOR HORMONAL					
Positivo	56	76	141	76	1,0
Negativo	18	34	44	34	
HER2					
Positivo	17	23	57	16	0,23
Negativo	29	77	155	84	
SUBTIPO HISTOLOGICO					
RH positivo e HER2 negativo	47	64	122	66	0,7
RH positivo e HER2 positivo	10	13	18	10	
RH negativo e HER2 positivo	6	8	11	6	
RH negativo e HER2 negativo	11	15	33	18	
CIRURGIA					
Sim	70	94	174	93	0,85
Não	4	6	13	7	

QUIMIOTERAPIA

Sim	60	81	134	72	
<u>Não</u>	<u>14</u>	<u>19</u>	<u>51</u>	<u>28</u>	<u>0,19</u>

TABELA 3- Distribuição dos eventos progressão e óbito, segundo a variável obesidade.

Evento	Obeso		Não Obeso		p
	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>	
PROGRESSÃO					
Sim	16	22	37	20	
Não	58	88	151	80	0,85
Total	74	100	188	100	
ÓBITO					
Sim	13	18	30	16	
Não	61	82	158	84	0,89
<u>Total</u>	<u>74</u>	<u>100</u>	<u>188</u>	<u>100</u>	

TABELA 4- Distribuição da Sobrevida Global (SG) e da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em dois e cinco anos, segundo as variáveis associadas ao câncer de mama.

Variável	SG*		p	SLP**		p
	2 anos %	5 anos %		2 anos %	5 anos %	
IDADE						
< 50anos	81	77		86	67	
>= 50 anos	93	84	0,015	96	86	0,003
OBESIDADE						
Obeso	91	77		87	74	
Não Obeso	89	81	0,854	85	78	0,796
MENOPAUSA						
Sim	89	80		89	82	
Não	85	74	0,195	78	73	0,097
TAMANHO DO TUMOR						
<1,0 cm	99	99		99	99	
1,0-2,0cm	95	85		92	89	
2,1-5,0 cm	84	67		66	46	
>5,0 cm	61	34	0,000	45	15	0,000
LINFONODO AXILAR						
Sim	77	63		68	58	
Não	96	87	0,000	95	90	0,000
ESTADIAMENTO						
I	99	95		99	97	
II	94	87		92	89	
III	75	40		66	46	
IV	60	19	0,000	45	15	0,000
GRAU DO TUMOR						
Bem diferenciado	98	98		99	99	
Moderadamente diferenciado	93	86		88	86	
Pouco diferenciado	87	71	0,000	81	69	0,004
RECEPTORES HORMONAIIS						
Positivo	95	85		92	83	
Negativo	75	60	0,000	65	61	0,000
HER2						
Positivo	89	79		86	80	
Negativo	90	79	0,96	86	78	0,732
SUBTIPO HISTOLOGICO						
RH positivo e HER2 negativo	95	84		92	83	
RH positivo e HER2 positivo	89	83		92	82	
RH negativo e HER2 positivo	94	77		88	82	

RH negativo e HER2 negativo 63 54 0,000 60 53 0,000

TABELA 5 – Análise multivariável de Cox para as variáveis obesidade e covariáveis, segundo os eventos progressão e óbito

Variável	SLP*				SG**			
	HR	IC	95%	p	HR	IC	95%	p
Idade < 50 anos	1,97	1,08	3,61	0,000				
Linfonodo positivo	4,7	2,39	9,24	0,027	4,53	2,15	9,56	0,000
Tamanho tumor > 2 cm	2,64	1,39	5,02	0,003	3,11	1,47	6,8	0,003
Receptor Hormonal negativo	2,99	1,62	5,53	0,000				
Subtipo triplo negativo					4,47	2,11	9,49	0,000

* SLP Sobrevida Livre de Progressão

** SG Sobrevida Global

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo são comparáveis aos da literatura internacional e estudos de base populacional no Brasil em relação à idade mediana ao diagnóstico e a menopausa como status mais frequente em mulheres com câncer de mama^{26,27,28,29}.

O estadiamento do câncer de mama difere entre países desenvolvidos e em desenvolvimento e está diretamente relacionado com o acesso aos serviços de saúde e às políticas públicas de rastreamento e diagnóstico precoce do câncer. Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, a proporção de pacientes diagnosticadas com estádios de doença local avançada ou metastática é pequena, diferente dos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. No estudo de Cuy e colaboradores (2002)¹⁴, por exemplo, com mulheres americanas, apenas 9% das pacientes apresentavam estágio III e 3%, estágio IV ao diagnóstico. O estudo atual apresentou como resultado o dobro de pacientes nos estádios III e IV, 19% (n=49) e 8% (n= 21) respectivamente, o que foi comparável com dados de estudos brasileiros^{28,29}. Dados das três unidades do INCA (Hospitais HCI, II e III) em 1998 demonstravam uma maior proporção de pacientes com diagnóstico de câncer de mama em estádios local avançado ou metastático, 45% no estágio III e 20% no estágio IV, e os anos seguintes vão demonstrar uma mudança nesse cenário culminando, em 2009, com uma menor frequência de diagnóstico de câncer de mama local avançada ou metastática, 25%

apresentavam estágio III e 10% estágio IV, refletindo o resultado desse estudo³⁰. Tumor entre 2,0 a 5,0 centímetros correspondeu a maior proporção de tamanho de tumores nesse estudo, o que é compatível também com resultados de estudos brasileiros^{27,28}. O acometimento linfonodal axilar pelo câncer foi comparável com dados de literatura como o estudo de Moraes e colaboradores (2006)²⁸. A proporção de pacientes com receptor hormonal positivo foi semelhante aos dados da literatura internacional, assim como para o HER2 e subtipos histológicos^{31,32}. Uma coorte de 798 mulheres com câncer de mama metastático, na Holanda, avaliadas para sobrevida segundo subtipo histológico, 66% delas eram RH positivo e HER2 negativo, 15% eram RH positivo e HER2 positivo, 8% eram RH negativo e HER2 e 11% RH negativo e HER2 negativo (triplo negativo)³³, comparável com o estudo atual, diferindo apenas nas taxas de triplo negativo um pouco maiores de 16%.

O presente estudo demonstrou que 62% das pacientes com diagnóstico de câncer de mama se encontravam acima do peso, 28% obesas e 34% com sobrepeso, o que foi maior que a proporção da população brasileira acima do peso em 2014 de 52,5%³⁴, e da proporção de mulheres com diagnóstico de câncer de mama em estudos europeus e americanos. Numa coorte de 460 mulheres com câncer de mama em Genebra, Suíça, 26% estavam com sobrepeso e 19%, obesas³⁵. Num estudo de série de casos em Baltimore, Estados Unidos, com 996 pacientes, 49% das pacientes tinham sobrepeso e obesidade¹⁴. O BIG 02-98, um estudo multicêntrico americanos em 2887 mulheres com câncer de mama axila positiva, demonstrou que 19% das pacientes eram obesas¹⁷. Um estudo brasileiro de Sampaio e colaboradores (2012) e um mexicano de Arce-Salinas e colaboradores (2014)³⁶ apresentaram dados de proporção de obesidade e sobrepeso de 70% e 74%, respectivamente, em mulheres com câncer de mama, um pouco maiores mas comparáveis com o estudo atual.

Os estudos que correlacionam câncer de mama e obesidade em nosso meio são escassos. Numa revisão sistemática da literatura em 2002, avaliando os fatores de risco para câncer de mama em mulheres brasileiras, dos 11 artigos selecionados nenhuma incluía a obesidade ou sobrepeso como fator de risco para câncer de mama³⁷. Para fator prognóstico esse cenário é semelhante. Fatores de pior prognóstico para câncer de mama como tamanho do tumor (maiores de 2 cm) e estadiamento mais avançado (III e IV) ao diagnóstico tiveram uma proporção estatisticamente significativa maior nas pacientes obesas no atual estudo, comparados às não obesas. Dados da literatura internacional corroboram esses achados: um estudo europeu numa coorte de 460 mulheres em Genebra, Suíça, as pacientes obesas apresentavam uma prevalência maior de doença nodal positiva 54% e maior proporção de

doença nos estadiamentos II a IV (28% nas obesas, 16% as com sobrepeso e 15% no peso normal³⁵. No estudo americano de Cuy e colaboradores (2002)¹⁴, com 996 pacientes com câncer de mama, sobrepeso e obesidade associaram-se à estadiamento de doença mais avançado (estádios II a IV). Numa coorte de pacientes inglesas na pré-menopausa, as pacientes obesas tinham significativamente tumores maiores que 2,0 cm, tumores pouco diferenciados, presença de linfonodos axilares acometidos pela doença e maior expressão do HER2, em relação às com peso normal¹⁶. No estudo do *Breast International Group*, o BIG 02-98, as pacientes obesas apresentaram estadiamento de doença mais avançado com tumores maiores (entre 2,1 a 5 centímetros) e maior número de linfonodos axilares envolvidos ao diagnóstico, em relação às pacientes não obesas¹⁷. Um estudo europeu, na Turquia, com 880 mulheres na pré-menopausa demonstrou que às obesas tinham uma proporção significativa maior de tumores pouco diferenciados, infiltração angiolímfática presente, subtipos histológicos enriquecido pelo HER2 e triplo negativo³⁸.

A sobrevida da amostra do presente estudo, em cinco anos, foi de 79%, o que foi equivalente com estudos de base populacional padronizados por idade. O estudo de base populacional, CONCORD-2, demonstrou que a sobrevida padronizada por idade, em cinco anos, para câncer de mama em 34 países foi em torno de 80%, e no Brasil, em 2009 foi de 87%². Em estudos de base hospitalar no Brasil como os de Mendonça e colaboradores (2004)²⁷, uma coorte mulheres com câncer de mama tratadas no INCA (Instituto Nacional do Câncer), Guerra e colaboradores (2009)³⁹, uma coorte de mulheres mineiras, e Moraes e colaboradores (2006)²⁸, uma coorte de mulheres gaúchas, demonstraram sobrevidas em cinco anos por câncer de mama variando entre 75%, 81,8% e 87,7%, respectivamente. Mas em estudos de base populacional como o de Coleman e colaboradores (2008)⁴⁰, dados da cidade de Campinas, São Paulo, Brasil, demonstraram uma sobrevida em cinco anos de somente 40%. Observa-se uma tendência de melhora da sobrevida por câncer de mama nos diferentes continentes, mas com variações dessas taxas por países a partir da atribuição de investimento e alocação de recursos em saúde, percebendo-se de que quanto mais baixos os investimentos, pior a sobrevida nos diferentes países³.

A sobrevida em cinco anos, segundo o estadiamento, foi equivalente a estudos de base hospitalar no Brasil como o de Moraes e colaboradores (2006)²⁸ cuja sobrevida variou no estágio inicial I de 97%, para 73% na doença local avançada EIII e, 57% na doença metastática EIV.

A igualdade de sobrevida pela expressão do HER2 nessa coorte é justificada pelo acesso a terapia oncológica anti-HER2 para todas as pacientes, o que não corresponde à realidade do tratamento público em nosso país onde a terapia anti-HER2 só passou a ser disponibilizada para as doenças em estádios não metastáticos a partir de 2013, e até hoje ainda não disponível nas doenças metastáticas. Esse impacto se reflete na pior sobrevida e na estimativa de mortes prematuras no Brasil em pacientes com expressão do HER2 pela ausência de acesso as terapias anti-HER2, como é demonstrado no estudo de Debiase e colaboradores (2016)⁴¹.

No presente estudo, o acometimento linfonodal axilar positivo, tamanho do tumor maior que 2,0 cm e subtipo histológico triplo negativo foram fatores independentes de pior prognóstico para óbito; idade abaixo de 50 anos, acometimento linfonodal axilar positivo, tamanho do tumor maior que 2,0 cm e Receptor Hormonal negativo foram fatores independentes de pior prognóstico para progressão que são, para ambos, fatores prognósticos estabelecidos e correspondentes com o conhecimento já consolidado em literatura ⁴².

O estudo atual apresenta resultados negativos, não confirmatórios da literatura internacional, da obesidade como fator prognóstico independente para câncer de mama. No entanto, o estudo demonstrou que as pacientes obesas com menos de 50 anos (que são constituídas na sua maioria por pacientes na pré-menopausa) apresentaram piores sobrevidas em relação às não obesas: em cinco anos nenhuma paciente obesa com menos de 50 anos havia sobrevivido enquanto para as pacientes não obesas quase metade estava viva e sem progressão de doença. Esses dados reproduzem resultados das meta-análises, que avaliaram a relação da obesidade com câncer de mama, demonstrando pior sobrevida nas pacientes obesas na pré-menopausa, com um risco 75% maior de mortes por câncer de mama (HR=1,75) em comparação às pós-menopausa¹¹, e 47% na pré-menopausa (HR=1,47) em comparação com 22% na pós-menopausa (HR=1,22) ¹².

Algumas considerações e críticas ao estudo atual são importantes. Uma delas foi o tempo de seguimento das pacientes: o seguimento mediano para progressão foi de 44 meses e óbito e de 46 meses para progressão, menos de quatro anos. Os estudos de seguimento para avaliar sobrevida em câncer, em geral, variam entre 5 a 10 anos, e em determinados subgrupos de doença em estágio inicial como no câncer de mama, que se constitui na maior representação do estudo atual e onde é esperado recidivas de doença tardias após 5 a 10 anos, é necessário uma seguimento além dos 10 anos para a observação dos eventos de

recidiva e óbito como demonstrado no estudo de Ewertz e colaboradores (2011)¹⁸ que seguiram as pacientes por 30 anos a partir do diagnóstico, na década de 70, observado um risco de recorrência a distância significativamente maior e sobrevida global significativamente menor para pacientes obesas comparadas às não obesas a partir dos 10 anos de seguimento. A questão da limitação para avaliar fatores prognósticos para câncer, variáveis essas dificilmente encontradas em registros de base populacional, se reflete também nas bases hospitalares em nosso meio. As informações para o cálculo do IMC nesse estudo só estavam disponíveis de forma regular no registro hospitalar, evitando-se perdas de dados que seriam impactantes para a análise do estudo, a partir de 2009, o que determinou esse tempo de seguimento curto.

O câncer de mama se constitui em um problema de saúde pública pela magnitude evidenciada através de seus indicadores de incidência, mortalidade, prevalência, sobrevida e qualidade de vida das sobreviventes no mundo. Reconhecer e intervir em fatores modificáveis como é a obesidade para aumento de risco e pior prognóstico no câncer de mama, seja no âmbito do cuidado integral individual ou coletivo, é de grande relevância. Cada vez mais os estudos corroboram o papel do combate à obesidade, com hábitos de vida saudáveis através da alimentação, prática de atividade física regular e controle de peso, como estabelecido na redução do risco e melhora do prognóstico da doença^{19,20,43}.

FIGURA 1- Curva de Sobrevida Global para as pacientes com câncer de mama, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

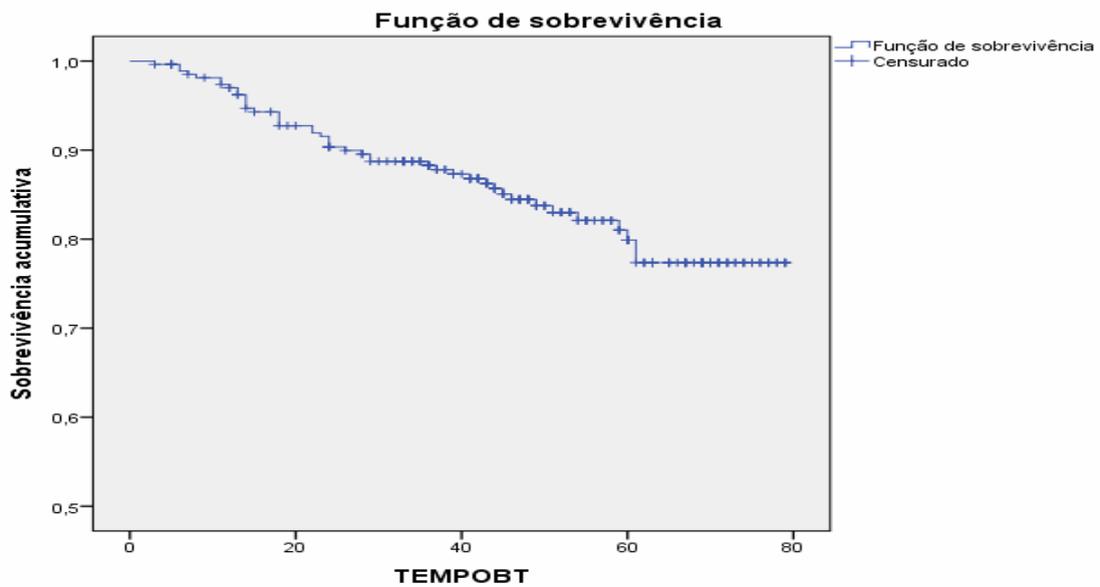


FIGURA 2- Curva de Sobrevida Livre de Progressão para as pacientes com câncer de mama, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

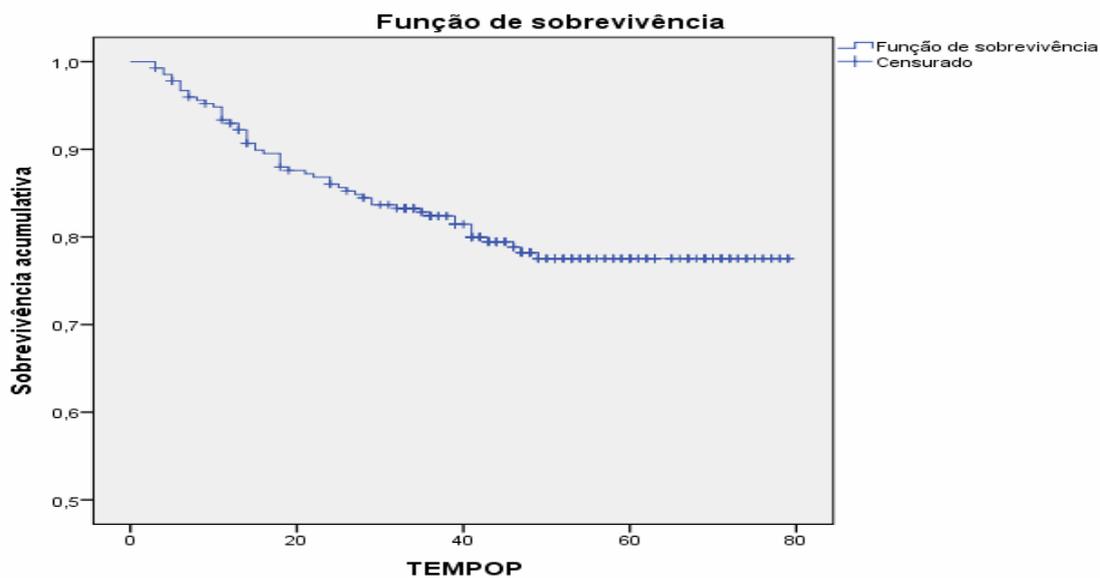


FIGURA 3- Curvas de sobrevida global segundo a variável obesidade, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

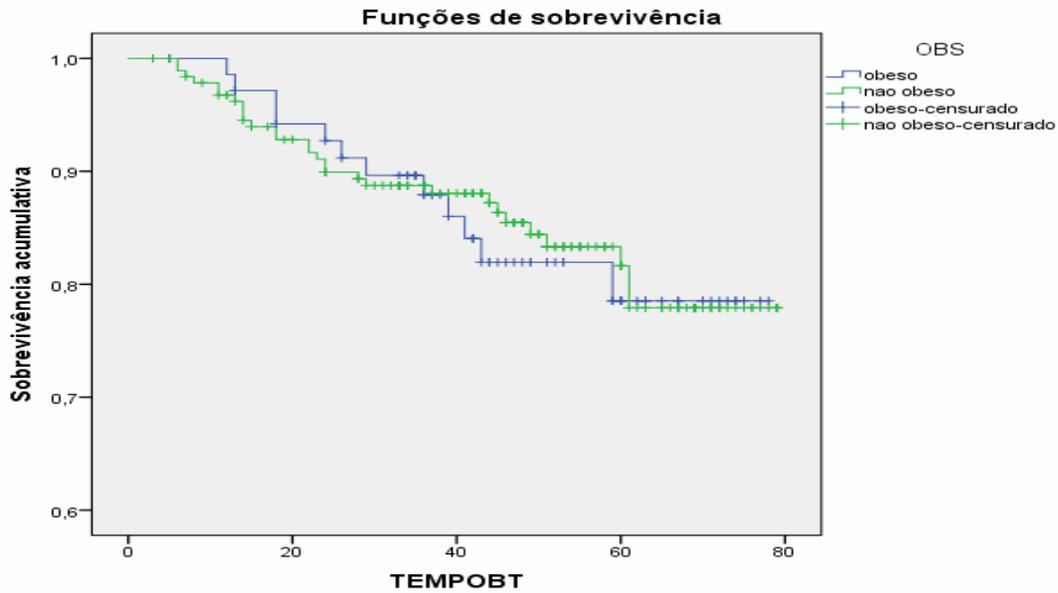


FIGURA 4- Curvas de sobrevida livre de progressão segundo a variável obesidade, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

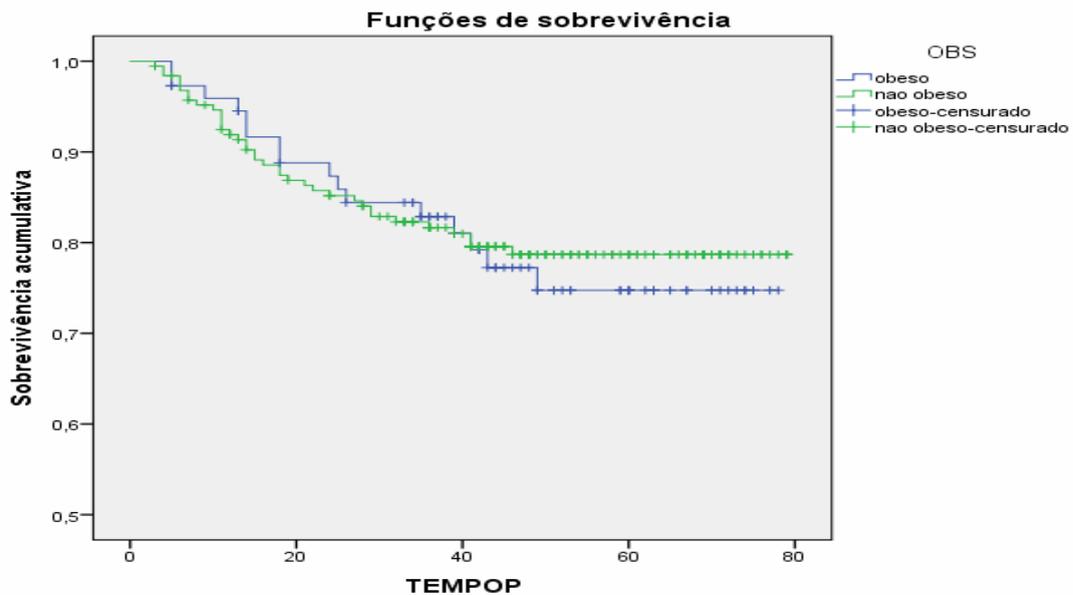


FIGURA 5- Curvas de sobrevida global segundo as variáveis obesidade e idade menor que 50 anos, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

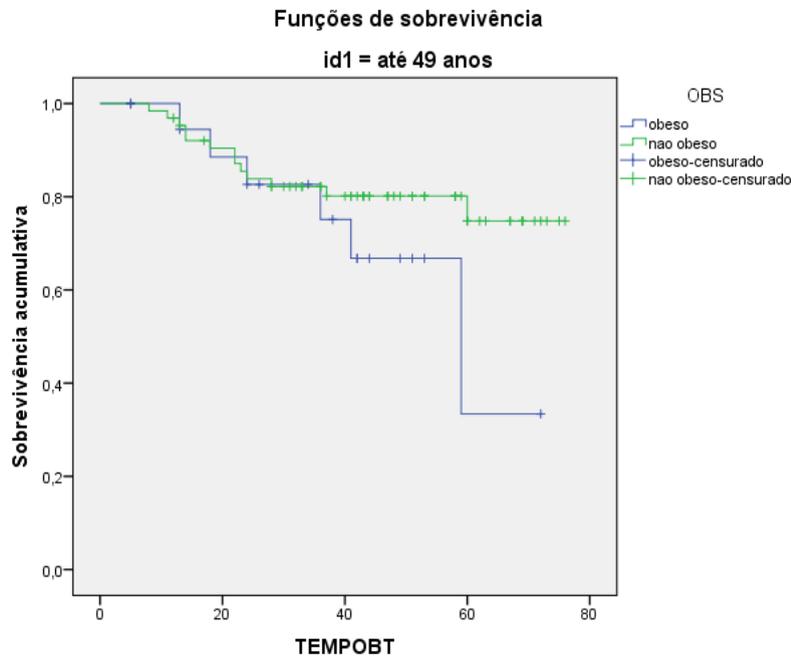


FIGURA 6- Curvas de sobrevida global segundo as variáveis obesidade e idade de 50 anos e mais, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

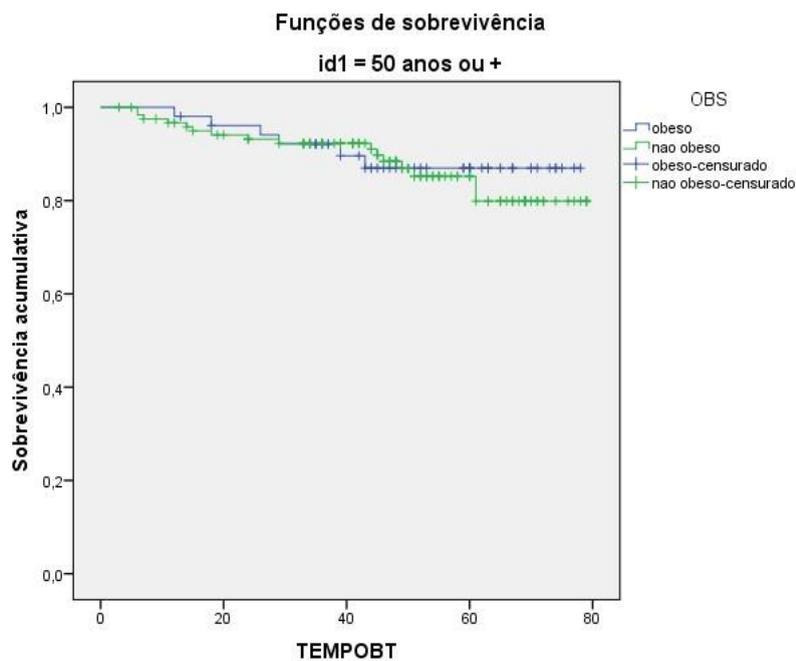


FIGURA 7- Curvas de sobrevida livre de progressão segundo as variáveis obesidade e idade menor que 50 anos, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

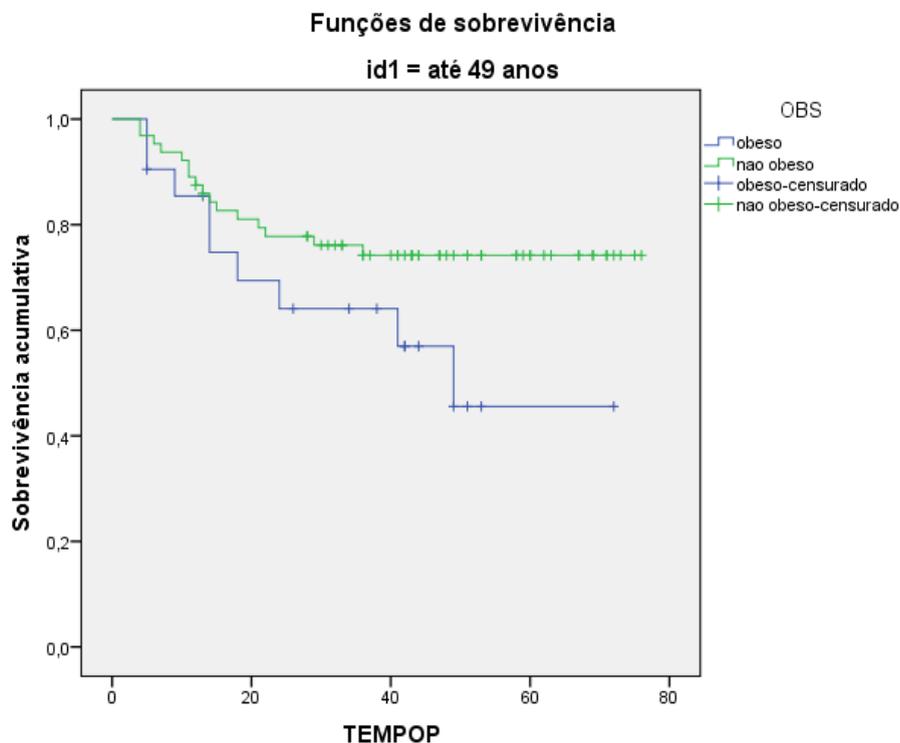


FIGURA 8- Curvas de sobrevida livre de progressão segundo as variáveis obesidade e idade maior e igual a 50 anos, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

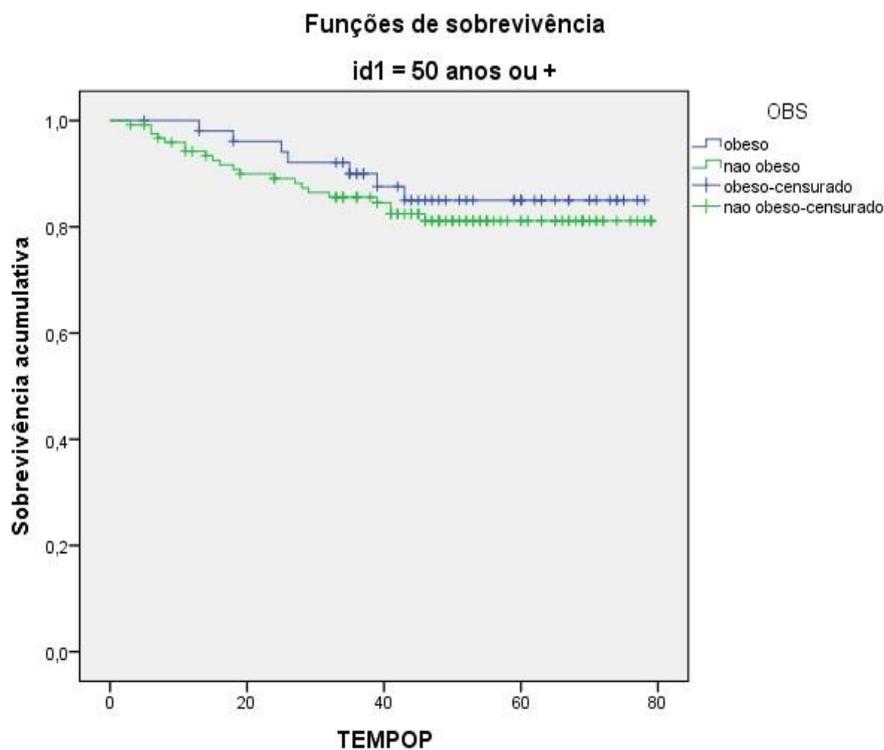


FIGURA 9- Curvas de sobrevida global segundo as variáveis obesidade e tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.

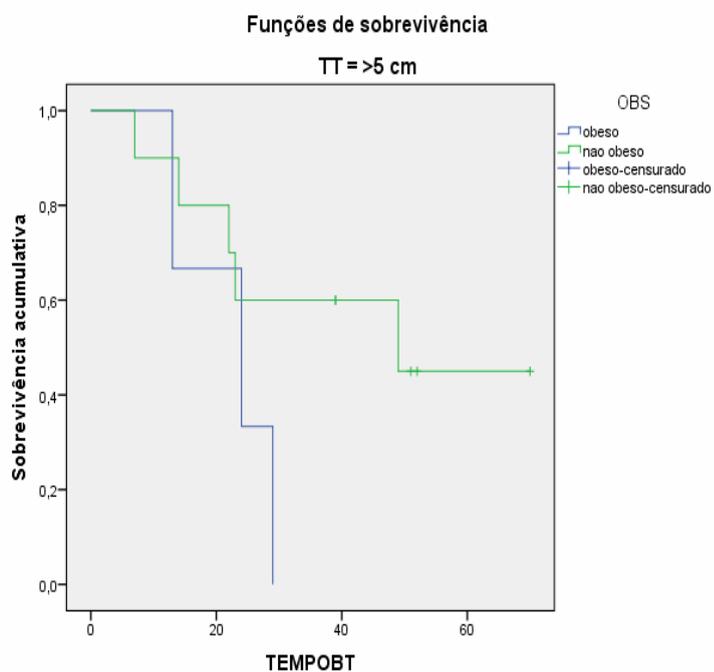
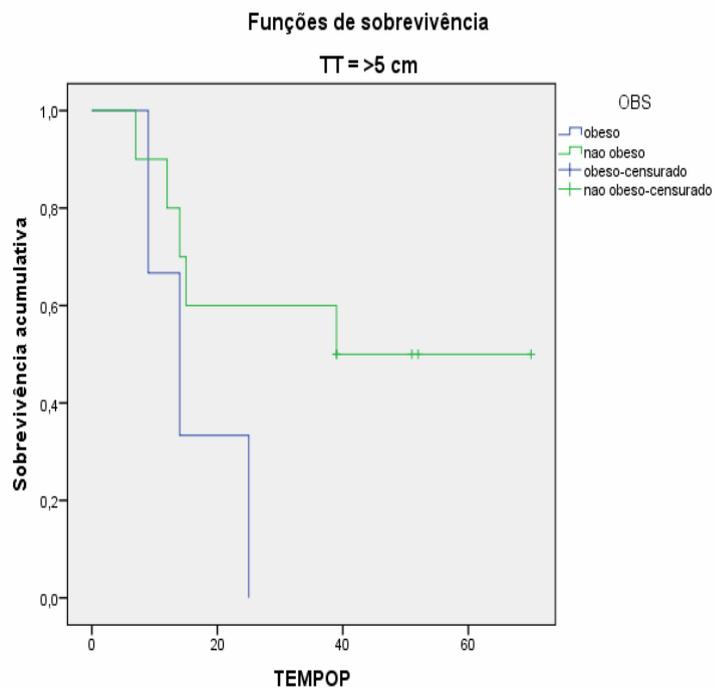


FIGURA 10- Curvas de sobrevida livre de progressão segundo as variáveis obesidade e tamanho de tumor maior que 5,0 centímetros, em um seguimento de 60 meses ou cinco anos.



REFERÊNCIAS

- 1- WHO (World Health Organization) 2014. *Global Status Report on non communicable disease 2014*. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf. Acessado em: 10 set. 2015.
- 2- Allemani C, Wein HK, Carrera H, Harewood R, Spika D, Wang X S, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Scoeberg MJ., YOU H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP and the CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009 analysis of individual data for 25676887 patients from 279 population-based registres in 67 countries (CONCORD 2). *Lancet* 2015; 385:977-1010.
- 3- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Piermanmunzio D, Trama A, Visser O, BrennerH, Andanaz E, Bielska-Laseta M, Enghalm G, Nennecke A, Siesung S, Benino F, Capocaccia R and the EURO CARE Working group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 4(15): 23-34.
- 4- Makdeol AH, Markes IS, Stroup DP, Gerberdin J. A. Actual causes of death in the United States, 2000. *J American Med Assoc* 2004; 291(10):1238-1245.
- 5- Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2012; 132(5):1133-1145
- 6- International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2012: Estimates Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acessado em: 17 jun.2014.
- 7- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2006; 371:569-78.
- 8- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 2003;348:1625–1638.

- 9- Melina A, Pandeya N, Byles G, Reneham AG, Stevens GA, Ezzati M, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16(1):36-46.
- 10- Cancer Research Fund International. Cancer Prevention & survival Summary of global evidences on diet, weight, physical activity & what increase or decrease your risk of cancer setembro 2015 edition. Disponível em: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/summary-global-evidence-cancer>. Acessado em 14 nov. 2015
- 11- Chan DMS, Vieira AR, Auned D, Bandera EV, Greenwood DC, Metiarnam A. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer- systematic literature review and meta- analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014; 25: 1301-14.
- 12- Protani M, Corry M, Martins JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research Treat* 2010; 123:627-635.
- 13- Baerclaz G, Li S, Prince KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Holmberg SB, Lindtner J, Erien D, Collins J, Snyder R, Thurlimann B, Fey MF, Mendiola C, Dudley Werner I, Simoncini E, Crivellari D, Gelber RD, Goldhirsch A. Body mass index as a prognostic features in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study group experience. *Ann Oncol* 2004; 15(6): 875-884.
- 14- Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Langerberg P, Tkaczuk H, Bush TL. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002; 98(2):279-83.
- 15- Pajares B, Póllan M, Martín M, Mackey JR, Lluch A, Gavila J, Vogel C, Ruiz-Borrego M, Calvo L, Pienkowski T, Rodriguez-Lescure A, Seguí MA, Tredan O, Antón A, Ramos M, Cámara MC, Rodríguez-Martín C, Carrasco E, Alba E. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. *Breast Cancer Research* 2013; 15(R105):1-14.
- 16- Copson ER, Cutress RI, Maishmanan T, Eccles BR, Gerty S, Stantor L, Altman G, Durcan L, Wong C, Simmond PD, Jonas L, Wong C, Simmond PD, Jonas L, Eccles DM, and POSH Study Steering Group. Obesity and the outcomes of Young breast cancer patients in the UK: the POSH study. *Ann Oncol* 2015; 26(1):101-112.

- 17 Azambuja E, McCreskill-Stevens W, Francis P, Quinaux E, Crown JPA, Vicent M, Giulian R, Nordenkjold B, Gutierrez J, Anderson M, Vila MM, Jakez R, Demol J, Santoro A, Lluch A, Olsen S, Gelber RD, Di Leo A, Piccart-Geburant M. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node positive breast cancer treat with docetaxel and doxorubicin contain adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG02-98 trial. *Breast Cancer Research Treat* 2010; 119(1):145-153.
- 18- Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Horjiris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):25-31.
- 19- Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kuman N, Cerhan JR, Kelemen LE, Folsom AR, Sellers TA. Association of gain or loss of weight before and after menopause with risk of post menopause breast cancer in the IOWA woman's health study. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2005; 14(3):656-661.
- 20- Drazin B, Epstein S, Turner H E, Wam JAH. *Obesity*. In Oxford American Handbook of Endocrinology and Diabetes. New York: Oxford University Press, 2011. p. 522-533.
- 21- Kilbourn KM, Borgai N, Durning PE, Deroche K, Madores, Zabora J. Validaty of the Psycho-Oncology Screening Tool (POST). *J Psychosocial Oncol* 2011; 29(5):475-498.
- 22- College of American Pathologists 2014. *Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast*. Disponível em: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2014/breast-carcinoma-biomarker-14protocol-1100.pdf. Acessado em: 08 jun. 2015
- 23- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61-70.
- 24- Kleibaum D, Klein M. *Survival analysis: a self-learning text*. Springer, 1997.
- 25- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. A Wiley-Interscience Publication, Nova Iorque, 2ª edição, 2004.
- 26- Abreu E, Koifman RJ, Fanqueiro AG, Gerardin M, Land P, Koifman S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO) Brasil, 1988-1990. *Cad Saude Col* 2012; 20(3):305-313.

- 27- Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Pub* 2004; 20(5):1232-1239.
- 28- Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudos de sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Pub* 2006; 22(10): 2219-2228.
- 29- Nunes RD, Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC. Estudo descritivo dos casos de câncer de mama em Goiânia, entre 1989 e 2003. *Rev Col Bras Cirurgia* 2011; 38(4):212-216.
- 30- Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Informações de registros hospitalares de câncer como uma estratégia de transformação*. Perfil do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva 25 anos. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: www1.inca.gov.br/Arquivos/rhc.pdf. Acessado em: 02 ago. 2016
- 31- Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:pii: dju165.
- 32- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, Maggie C, Cheang, Gelmon K, Nielsen TO, Blomqvist C, Heikkilä P, Heikkinen T, Nevanlinna H, Akslen LA, Bégin LR, Foulkes WD, Couch FJ, Wang X, Cafourek V, Olson JE, Baglietto L, Giles GG, Severi G, McLean CA, Southey MC, Rakha E, Green AR, Ellis IO, Sherman ME, Lissowska J, Anderson WF, Cox A, Cross SS, Reed MWR, Provenzano E, Dawson S-J, Dunning AM, Humphreys M, Easton DF, García-Closas M, Caldas C, Pharoah PD, Huntsman D. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies [serial online]. *PLoS Med* may 25, 2010; 7:e1000279.
- 33- Lobbezoo DJA, Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Berkmorten F, Smilde TJ, Wouw AJ, Peters FPJ, van Riel JMGH, Peters NAJB, Boer M, Borm GF, Tjan-Heijnen VCG. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER-2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Research Treat* 2013; 141(3):507-514.
- 34- VIGITEL Brasil 2014. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf> acessado em: jun. 2015.

35- Deglise C, ouchardy C, Usel M, Neyroud-Caspar, Vlastos G, Chappuis PO, Ceschi M, Ess S, Castiglione M, Rapiti E, Verkoigen HM. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research Treat* 2010; 120(1):185-193.

36- Arce-Saline C, Aguillar-Pance JL, Villareal-Garza C, Lara-Medina FU, Oliver-Carza D, Miranda AA, Flores-Diaz D, Mohar A. Overweight and Obesity as poor prognostic factor in locally advance breast cancer patients. *Breast Cancer Research Treat* 2014; 146(1):183-188.

37- Pinto VFS, Coutinho ESF. Fatores de risco para câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos com amostras de mulheres da população geral no Brasil. *Cad Saude Pub* 2005; 21(2):351-360.

38- Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, Keskin O, Kertmen N, Sarici F, Arik Z, Babacan T, Ozisik Y, Altundag K. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. *J B.U.O.N.* 2013; 18(2):335-341.

39- Guerra MR, Mendonça GAS, Teixeira MTB, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidos em Juíz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Pub* 2009; 25(11):2455-2466.

40- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capacaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, Azevedo e Silva G, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL, The Concord Working Group. Cancer Survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8):730-56.

41- Debiase M., Reinert T., Kaliks R., Amorim G, Caleffi M, Sampaio C, Fernandes GS, Barrios CH. Estimation of premature deaths from lack access to anti-HER2 therapy for advanced breast cancer in the Brazilian public health system. *J Global Oncol* 2016; july 20 DOI: 10.1200/JGO.2016.005678

42- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thevelimam B, H-J S. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.

43- Van Gemert WAM, Schuit AJ, Van Der Palen J, May AM, Iestra JA, Wittink H, Peeters PH, Monnikhof EM. Effect weight loss with or without exercise, on body composition and sex hormones in postmenopausal women: the SHAPE-2 trial. *Breast Cancer Resear* 2015; 17:120-132.

ARTIGO 2

Obesidade e câncer de mama: o papel das adipocinas.

RESUMO

A obesidade e o sobrepeso são fatores de risco, e também, de pior prognóstico para o câncer em diferentes sítios, incluindo a mama. Postula-se que a disfunção do tecido adiposo e a desregulação metabólica que ocorre na obesidade, representados pela resistência periférica à insulina, inflamação crônica e alteração na secreção de adipocinas pelos adipócitos estejam envolvidos no desencadeamento e progressão do câncer. Os estudos vêm ampliando o entendimento do papel da desregulação metabólica, além da estimulação estrogênica, relacionado à secreção das adipocinas, adiponectina e leptina, como mediadores chaves da relação entre obesidade e câncer de mama. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos epidemiológicos observacionais do tipo coorte, caso-controle e de sobrevivência que relacionavam a adiponectina e/ou leptina com obesidade e câncer de mama, em mulheres na pré e na pós-menopausa, nos últimos 15 anos. Quatorze estudos preencheram os critérios de inclusão. Os estudos que correlacionaram níveis de adiponectina e leptina com IMC demonstraram uma relação inversa da adiponectina e direta da leptina com IMC e foram concordantes em atribuir menores níveis séricos de adiponectina a um aumento no risco de câncer de mama em mulheres em geral, e na pós-menopausa independentes do IMC e das variáveis relacionados aos marcadores de resistência à insulina. Os estudos demonstraram que pacientes com câncer de mama apresentam níveis séricos de adiponectina baixos e de leptina alto em relação às pacientes saudáveis; níveis séricos de adiponectina baixo aumentam o risco de câncer de mama e níveis séricos de leptina alto e adiponectina baixo são fatores de pior prognóstico independentes para câncer de mama em mulheres. As adipocinas e a resistência periférica a insulina, em mecanismos complexos e inter-relacionados, presentes na disfunção de tecido adiposo relacionado à obesidade, são vias que dirigem o aparecimento e o comportamento do câncer de mama.

Descritores: Câncer de mama, obesidade, adiponectina e leptina

ABSTRACT

Obesity and overweight are risk factors, and also prognostic factor for cancer, including breast cancer. It is postulated that dysregulated metabolism in obesity, represented by peripheral insulin resistance, chronic inflammation and secreted adipokines by tissue adiposes are involved in initiation and cancer progression. Studies come from expanding the understanding of dysregulate metabolism, in addition to estrogen stimulation, related adipokines, adiponectin and leptin, as key mediators in obesity and breast cancer. This is a systematic review of observational epidemiological cohort, case-control and survival studies related adiponectin and leptin with obesity and breast cancer in pre- and postmenopausal women, over the past 15 years. Fourteen studies met the inclusion criteria, assessing the relationship of adiponectin and leptin as a risk factors and prognostic in breast cancer. The studies showed an inverse relationship of adiponectin and direct of leptin with BMI and were consistent in assigning lower serum levels of adiponectin to an increased risk of breast cancer, independent of BMI and variables of insulin resistance. Patients with breast cancer have low serum levels of adiponectin and higher levels of leptin in relation to healthy patients; low concentration of adiponectin increase the risk of breast cancer and low concentrations of adiponectin and high of leptin are worse prognosis independent factors for breast cancer in women. The adipokines and peripheral insulin resistance, in complex and interrelated mechanisms, probably driver cancer initiation and progression.

Keywords: Breast cancer, obesity, adiponectin and leptin

INTRODUÇÃO

A obesidade, considerada um problema de saúde pública no mundo moderno contemporâneo, está diretamente relacionada com os hábitos de vida e fatores socioeconômicos advindos do modelo capitalista vigente, de estimulação de consumo, exagerado, de forma “rápida”, com alimentos de alto teor calórico ajuntado ao sedentarismo (WHO, 2002). O sobrepeso e a obesidade são definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) segundo os valores de Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 kg/m² para sobrepeso e acima de 30 kg/m² para obesidade (WHO, 2002). O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para câncer em diferentes sítios primários como cólon e reto, esôfago, leucemia e linfoma não Hodgkin, endométrio, vesícula biliar, pâncreas, ovário e mama (RENEHAN et al., 2006). A relação entre obesidade e câncer de mama confere às mulheres obesas um risco 50% maior de desenvolverem câncer de mama em relação às não obesas (CALLE et al., 2004).

O sobrepeso e a obesidade são, também, fatores de pior prognóstico para o câncer, aumentando em 52% a mortalidade por câncer em homens e, até 88% em mulheres (CALLE et al., 2003). Pacientes com diagnóstico de câncer de mama e obesidade tendem a apresentar tumores com características biológicas de maior agressividade (BERCLAZ et al., 2008; PAJAREL et al., 2013), maiores taxas de recaída e de progressão da doença, aumento da mortalidade e redução na sobrevida por câncer de mama (AZAMBUJA et al., 2010; COPSON et al., 2015; CHAN et al., 2014; EWERTZ et al., 2010; PROTANI ET al., 2010) em relação às não obesas.

Embora as evidências epidemiológicas correlacionem claramente obesidade como fator de risco e de pior prognóstico para o câncer de mama, os mecanismos que relacionam a obesidade com a iniciação da carcinogênese e progressão do câncer ainda estão sendo estudados e não são completamente entendidos. É sabido que a obesidade é uma condição clínica patológica associada à disfunção do tecido adiposo (BLUHER, 2009; IBRAHIM, 2010), que tem como consequência o estabelecimento de distúrbios metabólicos como resistência à insulina, inflamação crônica e alteração na secreção de adipocinas pelos adipócitos (NALABOLOU et al., 2014; PARK et al., 2011; PAZ-FILHO et al., 2011; ROB et al., 2009; VAN KRUIJSDJIK et al., 2009), resultando em doenças como o câncer (PARK et al., 2011). As adipocinas, dentre elas a adiponectina e leptina, são peptídeos hormonais secretados pelo tecido adiposo e responsáveis pelo controle do metabolismo energético do

corpo, saciedade, sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico e resposta aguda inflamatória (TRAYHURN et al., 2004).

A exposição estrogênica é um importante fator de risco para o câncer de mama, inclusive associado à obesidade, pelo aumento da estimulação da enzima aromatase, principalmente na pós-menopausa (EHBCCG, 2002; MOSCHOS & MATZOROS, 2002; ROSE et al., 2007; ROSE et al., 1993; THOMAS et al., 1997). Entretanto, os estudos que investigam o processo de carcinogênese, relacionando câncer de mama com a obesidade, vêm ampliando o entendimento da importância da desregulação metabólica, além da estimulação estrogênica, (BROWN et al., 2010) e da disfunção do tecido adiposo associado a resistência à insulina, inflamação crônica (CLEARY & GROSSMAN, 2009) e secreção de adiponectina e leptina pelos adipócitos (BERCLAZ et al., 2008; DALAMAGO, 2012), especificamente a adiponectina e a leptina como mediadores-chaves nessa relação (ANDÓ et al., 2014; BARD et al., 2007; GUILHERME et al., 2008; KELESIDIS et al., 2006; KORNER et al., 2007; NALABOLU et al., 2014; PAZ-FILHO, 2011; SAXENA et al., 2013; ZIEMKE & MANTZOROS, 2010). Leptina e adiponectina vêm sendo relacionadas com risco de câncer, dentre eles os de endométrio, cólon reto e mama (GULCELİK et al., 2012; SEBASTIANO et al., 2012; PETRIDOU et al., 2003) e implicadas no processo fisiopatológico da obesidade e desenvolvimento do câncer de mama através da ativação de vias de crescimento e proliferação celular pró-tumorigênicas como PI3K, ERK e JAK/STAT3 (GAROFALO & SURMACZ, 2006; PARK et al., 2011), estimulação de angiogênese e da capacidade de invasão e metástase das células tumorais (CIRILLO et al., 2008), concluindo que a disfunção do tecido adiposo em pacientes obesos influencia no comportamento biológico e sobrevivência de células tumorais (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

Os potenciais de ações das adipocinas no câncer de mama vêm sendo estudados e, podem oferecer, além do entendimento da fisiopatologia da doença, novas perspectivas para prevenção do câncer, para detecção de biomarcadores e de possíveis futuros alvos terapêuticos (GIORDANO et al., 2015; SURMACZ, 2013).

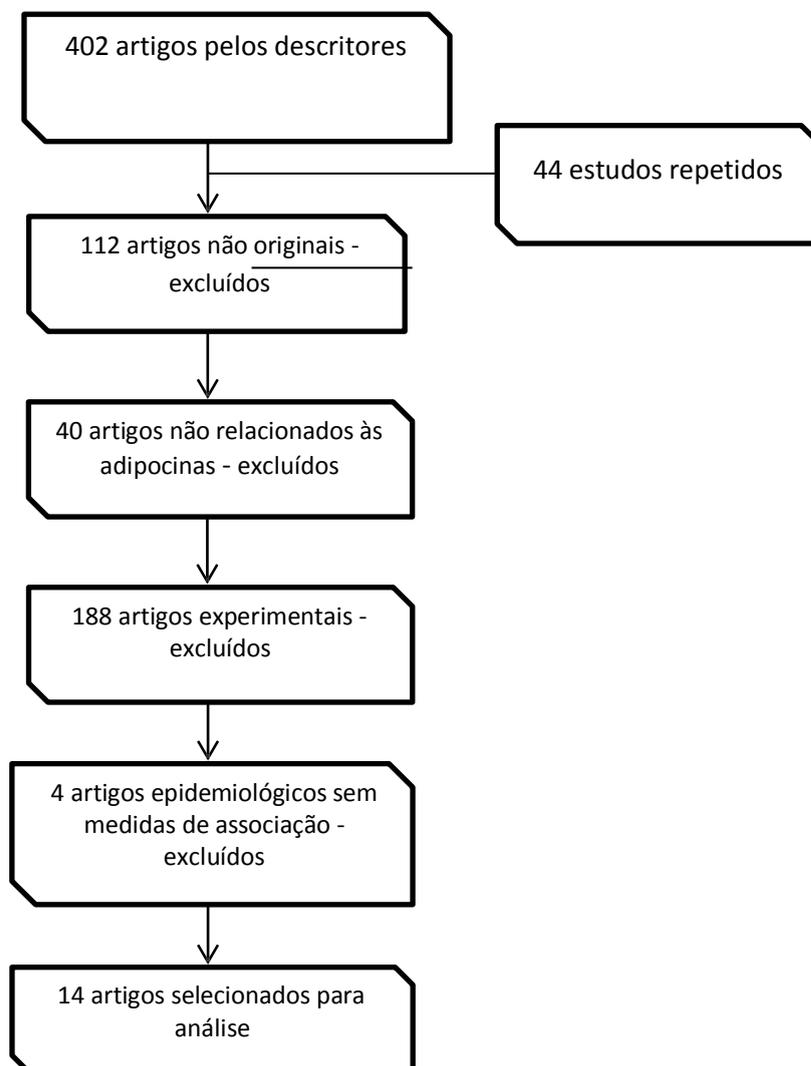
Esse artigo tem como objetivo revisar os estudos epidemiológicos que relacionaram obesidade e adipocinas, a adiponectina e a leptina, no risco e prognóstico do câncer de mama, em mulheres na pré e na pós-menopausa, nos últimos 15 anos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes do modelo PRISMA (MOHER et al., 2009). Foram realizadas buscas nas fontes de dados do PUBMED/Medline e LILACS de artigos publicados no período de 1990 a 2016. Foram utilizados os descritores breast cancer, obesity and adiponectin or leptin. A busca resultou em 260 artigos na fonte de dados do PUBMED/Medline para os descritores breast cancer, obesity and leptin. Para os descritores breast cancer, obesity and adiponectin foram 142 artigos na fonte de dados do PUBMED/Medline.

Selecionaram-se artigos referentes a estudos epidemiológicos observacionais do tipo coorte, caso-controle e de sobrevivência que avaliavam a adiponectina e/ou leptina como fator de risco ou de prognóstico para o câncer de mama com obesidade, com apresentação de uma medida de associação como risco relativo, odds ratio ou hazard risk, escritos na língua inglesa. Foram excluídos estudos em pesquisa básica, ensaios clínicos, artigos de revisão e meta-análise. Ao final da seleção e avaliação, apenas 18 se constituíram em estudos epidemiológicos observacionais. Desses 18 estudos, quatro eram descritivos e não explicitaram medidas de associação acima descrita, sendo também excluídos. Ao final, 14 estudos preencheram os critérios de inclusão para a análise, que foi realizada considerando as informações específicas de cada artigo, relacionados a níveis séricos de leptina e adiponectina ou expressão de receptores de leptina ou adiponectina em peças tumorais, tendo como desfechos a relação de risco e/ou prognóstico no câncer de mama.

FIGURA 1- Fluxograma da seleção de artigos de revisão



RESULTADOS

Os estudos avaliados incluíram populações asiáticas, europeias e americanas. Correlacionaram os níveis séricos ou expressão de receptores em peças tumorais de adiponectina e leptina com risco ou prognóstico de câncer de mama, com co-variáveis como IMC e medidas antropométricas relacionadas à obesidade, marcadores séricos de resistência periférica a insulina (dosagem de insulina sérica, cálculo de HOWA, nível de glicemia, nível

de fator de crescimento Insulina-*like* e fração ligada a globulina), marcadores de inflamação (Proteína C Reativa, Fator de Necrose Tumoral alfa, Interleucina-6) e dosagens de estradiol sérico (TABELA 1).

TABELA 1 – Distribuição dos estudos epidemiológicos segundo autores, tipo de estudo, número de pacientes, desfecho e covariáveis.

Autor e ano	Tipo de estudo	N	Adipocina (nível sérico)	Desfecho OR 95% IC Recidiva, Mortalidade Sobrevida (SG e SLDD)*	Co-variáveis
MIYOSHI et al., 2003	Caso-controle	202	Adiponectina baixo	OR = 3,63 (1,61–8,19) Pós-M** OR=3,90 (1,23-12,44) Pré-M*** OR=3,48(0,89-13,50)	IMC
TIAN et al., 2007	Caso controle	488	Adiponectina alto	OR = 0,55 (0,23–0,97) Pós-M OR=0,55 (0,23–0,97) Pré-M OR= 0,84 (0,46–1,52)	IMC, medidas antropométricas e receptores hormonais (RH)
MINATOYA et al., 2014	Caso-controle	66	Adiponectina alto	OR Pós-M = 0,13 (0,03-0,57) Pré-M OR=0,01 (0,00-0,26)	IMC, insulina.
OH et al., 2011	Sobrevida	747	Adiponectina baixo	Recorrência RR= 2,82 (1,03-7,68)	IMC, HOWA, RH
MANTZOROS et al., 2004	Caso-controle	341	Adiponectina alto	OR= 0,84 (0,71–0,99) Pós-M OR= 0,81 (0,68- 0,96) Pré-M OR= 0,92 (0,66-1,27)	IGF-1, IGFBP-3
MACIS et al., 2011	Sobrevida	214	Adiponectina alto	Recorrência RR = 0,87 (0,79-0,95)	IMC, HOWA, IGF-1, densidade mamográfica, HDL
CUST et al., 2009	Caso-controle	1122	Leptina alto	Estádios II-IV OR=1,39 (0,65–2,96)	IMC, <i>status</i> menopausal, RH Hb glicosilada
GUNTER et al., 2015	Caso-controle	1714	Adiponectina alto	OR=0,76 (0,59-1,12) univariada OR= 0,81 (0,59- 1,12) multivariada	IMC, estradiol
KORNER et al., 2007	Caso-controle	150	Adiponectina alto	OR= 0,35 (0,14–0,88)	IMC, <i>status</i> menopausal
TWOROGGER et al., 2007	Caso-controle	3673	Adiponectina	Pós-M OR=0,73(0,55-0,98) Pré-M OR =1,3(0,80-2,1)	IMC, IGF-1, IGFBP-3
HARRIS et al., 2011	Caso-controle	974	Leptina (interquartil)	OR=0,66 (0,40-0,96)	IMC
DUGGAN et al., 2010	Sobrevida	1183	Adiponectina alto	Redução de mortalidade 61%	IMC
GROSS et al., 2013	Caso-controle	544	Adiponectina baixo	Adiponectina OR=1,63 (1,02-2,60)	IMC, Fator de Necrose tumoral
			Leptina alto	Leptina OR= 2,44 (1,3-4,58)	
GOODWIN et al., 2005/2012	Sobrevida	520	Leptina alto	SG HR= 1,92 (1,00-3,69) SLDD HR=1,58 [0,90-2,79) Recorrência HR= 1,41 (0,85-2,35)	IMC, Insulina

*SG Sobrevida Global / SLDD Sobrevida Livre de Doença a Distância

**Pós-M Pós-Menopausa

***Pré-M Pré-Menopausa

Miyoshi e colaboradores (2003) à Minatoya e colaboradores (2014), foram consensuais em demonstrar a relação de baixos níveis de adiponectina com o aumento do risco de câncer de mama e com um pior prognóstico para a doença. O estudo de Miyoshi et al. (2003), do tipo caso controle retrospectivo em mulheres com câncer de mama comparadas às controles saudáveis, observou que as mulheres com câncer de mama apresentavam níveis séricos de adiponectina significativamente mais baixos em relação aos controles. A avaliação dos níveis de adiponectina por tertil, ajustados para as variáveis idade e IMC, evidenciou que baixos níveis (tertil de intermediário e baixo) de adiponectina sérica aumentaram o risco para câncer de mama: no tertil mais baixo o (OR) foi de 3,63 (95% IC, 1,61–8,19, $p < 0,005$) e no tertil intermediário o OR foi de 2,79 (95% IC, 1,23–6,35, $p < 0,05$) em relação ao tertil de nível mais elevado de adiponectina. As mulheres na pré-menopausa apresentaram um risco não significativo maior de câncer de mama nos tertis intermediário e baixo níveis de adiponectina, enquanto na pós-menopausa houve um risco significativamente maior de câncer de mama. Em relação aos fatores prognósticos, mulheres com câncer de mama e menores níveis de adiponectina (tertil baixo) apresentaram um risco significativo para tumores maiores que 2,0 cm ($p=0,005$) e de alto grau ($p<0,05$) em comparação com o tertil alto de adiponectina sérica, que são fatores de pior prognóstico para câncer de mama.

Tian et al. (2007), no estudo caso controle com 244 mulheres com câncer de mama e 244 controles, em Taiwan, relacionaram medidas antropométricas incluindo o IMC e a dosagem de adiponectina sérica com risco de câncer de mama. Foi observado que as medidas antropométricas de adiposidade central (como a relação cintura quadril) e o IMC aumentaram o risco de câncer de mama significativamente somente na pós-menopausa e não na pré-menopausa. O IMC foi inversamente correlacionado com os níveis séricos de adiponectina, estatisticamente significativa, assim como a circunferência da cintura e relação cintura quadril. As mulheres com níveis elevados de adiponectina sérica apresentaram risco significativo menor de desenvolver câncer de mama nas pós-menopausa e não significativo na pré-menopausa, independente das medidas antropométricas. Foi detectada uma associação negativa significativa entre níveis de adiponectina e câncer de mama em tumores receptor de estrogênio positivo (OR=0,53; 95% IC, 0,27–0,98) mas não para os negativos.

Minatoya et al. (2014) em um estudo caso controle em mulheres japonesas avaliou a associação entre câncer de mama com IMC, níveis de insulina e adiponectina. O estudo demonstrou que níveis séricos de adiponectina foram significativamente maiores no grupo

controle, tanto na pré-menopausa como na pós-menopausa ($p=0,01$ e $0,001$ respectivamente). Níveis de adiponectina foram inversamente relacionados com o IMC tanto na pré- como na pós-menopausa, estatisticamente significante ($p=0,001$ e $0,002$ respectivamente). Houve uma associação entre IMC e risco de câncer de mama tanto na pré-menopausa (OR=1,17; 95% IC, 0,23-6,10) como na pós-menopausa (OR=1,39; 95% IC, 0,50-3,86). Nível sérico de adiponectina se correlacionou inversamente com risco de câncer de mama: nível alto de adiponectina sérica reduziu o risco de câncer de mama na pós-menopausa (OR= 0,13; 95% IC, 0,03-0,57) e na pré-menopausa (OR=0,01; 95% IC, 0,00-0,26). Níveis séricos de insulina elevados foram associados com uma diminuição no risco de câncer de mama, não estatisticamente significante.

O estudo de OH et al. (2011) avaliou a relação de recorrência de câncer de mama com os níveis séricos de adiponectina, leptina, marcadores de resistência a insulina e Síndrome Metabólica, analisando se o *status* do Receptor Hormonal (RH) modificaria também alguma associação. O estudo incluiu 747 mulheres com diagnóstico de câncer de mama e evidenciou que pacientes com RH positivo apresentavam níveis de adiponectina e estradiol mais elevados significativamente em relação aos pacientes RH negativos, enquanto os níveis de leptina e HOWA-IR (cálculo de resistência a insulina) foram significativamente baixos em pacientes com RH positivo. Em paciente RH negativo os níveis de adiponectina foram inversamente associados com recorrência do câncer de mama ($p=0,009$). O estudo demonstrou que nas pacientes com câncer de mama RH negativos os níveis séricos de adiponectina tiveram uma relação inversa com a recorrência e, o grupo de menor nível de adiponectina apresentou um risco de recorrência 2,8 vezes maior (1,03-7,68), mesmo após o ajuste pelo IMC e HOWA-IR. A síndrome metabólica, quando avaliada no grupo de pacientes RH negativo, apresentou uma associação com maior recorrência de câncer de mama; no entanto, essa associação desaparece após ajuste para as variáveis de HOWA e adiponectina, sugerindo que a adiponectina e a resistência à insulina mediam os efeitos da síndrome metabólica. Nas pacientes RH positivos, os níveis de adiponectina não mostraram nenhuma associação com recorrência do câncer e, houve uma associação não significante entre resistência a insulina e recorrência nesse grupo. O estudo conclui que níveis séricos de adiponectina podem exercer um efeito prognóstico em pacientes com câncer de mama RH negativo independente da obesidade e resistência à insulina. A leptina não foi associada com fator prognóstico para recorrência nesse estudo (OH et al., 2011).

Na Europa, os estudos de Mantzoros et al. (2004), Macis et al. (2011), Cust et al. (2009) e Korner et al. (2007), avaliando a relação da adiponectina e leptina no risco e prognóstico no câncer de mama, foram comparáveis em relação à população asiática, demonstrando a relação de baixos níveis de adiponectina com o aumento do risco de câncer de mama e com pior prognóstico para a doença. O estudo de Gunter et al. (2015) foi o único estudo que não confirmou essa relação em pacientes na pós-menopausa. Não houve homogeneidade dos resultados da relação aos níveis de leptina com aumento do risco de câncer de mama.

O estudo de Mantzoros et al. (2004), realizado em um centro de Atenas, do tipo caso-controle, avaliou mulheres com novo diagnóstico de câncer de mama (174 casos) e mulheres saudáveis (167 controles) correlacionando com medidas de adiponectina, leptina, IGF-1 (fator de crescimento insulina-like1) e IGFBP-3 (IGF ligado a proteína-3), observou uma associação inversa significativa de risco de câncer de mama na pré-menopausa com os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 ($p=0,06$ e $0,01$ respectivamente), mas não na pós-menopausa. A leptina não teve associação significativa de risco com câncer de mama na pré ou na pós-menopausa. Para mulheres na pós-menopausa foi evidenciado uma associação significativa de baixos níveis de adiponectina e aumento do risco de câncer de mama (OR=0,81; 95%IC 0,68-1,27; $p=0,02$).

O estudo de Macis et al. (2011) avaliou mulheres exclusivamente na pré-menopausa, que tinha um risco aumentado de câncer mama ou diagnósticos de câncer de mama in situ ou microinvasivo, e compararam quatro diferentes grupos de quimioprevenção com Tamoxifeno ou placebo, com o objetivo de avaliar recidiva de câncer de mama e calcular a Sobrevida Livre de Doença (SLD) nesses grupos. Foram analisados os níveis de adiponectina, leptina, a relação leptina adiponectina, IGF-1, glicose, insulina e sensibilidade à insulina pelo critério de HOWA relacionando com as covariáveis IMC e percentual de densidade mamográfica. Mulheres com neoplasia in situ e microinvasiva apresentavam níveis de adiponectina significativamente mais baixos e a relação leptina/adiponectina significativamente mais alto. Níveis séricos de adiponectina foram significativamente mais baixos e a relação leptina adiponectina significativamente mais altos nas pacientes que apresentaram novos eventos. Níveis séricos altos de adiponectina reduziram os eventos (HR = 0,87; 95% IC, 0,79-0,95) com redução no risco de neoplasia intraepitelial e câncer de mama de 8% para cada aumento na unidade da adiponectina, estatisticamente significativa e ajustado pelo IMC e percentual de densidade da mamografia. A associação de adiponectina

com redução do risco de câncer de mama em mulheres foi independente do IMC e do percentual da densidade mamográfica. Houve uma associação significativa dos níveis de adiponectina com SLD, estatisticamente significativa ($p=0,02$).

Cust et al. (2009) acompanharam mulheres numa coorte retrospectiva que evoluíram com diagnóstico de câncer de mama, conduzindo um estudo caso-controle aninhado 561 casos e 561 controles, para avaliar a relação do IMC, níveis de leptina, adiponectina, HbA1c (Hemoglobina glicosilada) e PCR (Proteína C Reativa) com o risco de câncer de mama e avaliar mudanças e nessas relações associados a fatores prognósticos como idade, estadiamento e *status* do receptor hormonal, independente do *status* menopausal. Não houve nenhuma associação entre IMC, níveis de leptina, adiponectina, HbA1c e PCR com risco de câncer de mama ajustado por idade (≥ 55 anos ou menor que 55 anos) assim como pelo *status* do receptor hormonal. O estudo demonstrou uma associação positiva entre IMC, leptina e HbA1c com maior risco de câncer de mama relacionado com estadiamento da doença. Para estadiamento I, maiores e menores níveis (tertil) para o IMC tiveram relação inversa com risco de câncer de mama com OR= 0,24 (95% IC, 0,15–0,75, $p=0,01$), assim como para leptina OR= 0,45 (95% IC, 0,22–0,91, $p=0,03$). Nos estádios II a IV, houve uma tendência de aumento de risco de câncer de mama relacionado aos maiores e menores níveis (tertil) para o IMC com o OR= 1,89 $p=0,05$ (95% IC, 0,99–3,59,) e para Hb glicosilada com OR= 1,91 (95% IC, 1,00–3,66, $p=0,05$), mas não para leptina OR=1,39 (95% IC, 0,65–2,96, $p=0,40$).

O estudo de Korner et al. (2007) avaliou os níveis de adiponectina, leptina e insulina e a expressão de receptores de adiponectina (Adipo R1 R2) no tecido tumor além mulheres com diagnóstico de câncer de mama. O estudo demonstrou que mulheres com níveis mais elevados de adiponectina tinham uma redução de 65% no risco de morte por câncer de mama, estatisticamente significativo, independente das variáveis: idade, IMC, fatores reprodutivos e hormonais (estrógenos), e a tendência desse benefício foi estatisticamente maior em mulheres na pré-menopausa e obesas em comparação com mulheres na pós-menopausa e não obesas. Nesse mesmo estudo, a avaliação *in vitro* dos efeitos da adiponectina em culturas de células normais e neoplásicas demonstrou que a exposição de células do câncer de mama com receptores de estrógeno positivo à adiponectina inibiu a proliferação em 86% de células malignas nas amostras, em comparação com apenas 10% de inibição em células normais (KORNER et al., 2007).

Mais recentemente, um estudo caso-controle em mulheres na pós-menopausa (875 casos e 839 controles), acompanhadas numa coorte do *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OS) nos Estados Unidos, teve como objetivo avaliar o papel das adipocinas juntamente com marcadores de inflamação no desenvolvimento do câncer de mama. As pacientes tiveram os níveis séricos de adiponectina, leptina, resistina, IL-6 (Interleucina-6), TNFa (Fator de Necrose tumoral alfa), PCR (Proteína C Reativa), PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio), estradiol e insulina avaliados. O estudo não demonstrou nenhuma associação estatisticamente significativa entre adiponectina, leptina, resistina, Il-6, FNTa com risco de câncer de mama em modelos ajustados. Para os níveis de adiponectina sérica houve uma associação de redução do risco de câncer de mama nos quartis (3° e 4°) de nível sérico alto de adiponectina com OR=0,76 (95% IC, 0,59-1,12; p=0,06), mas numa análise multivariável incluindo níveis de insulina essa associação não foi significativa OR= 0,81 (95% IC, 0,59-1,12; p=0,222). Os níveis de PCR variaram entre as pacientes que fizeram e as que não fizeram uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e isso refletiu na relação com risco de câncer de mama: as pacientes que fizeram uso de TRH, os maiores níveis de PCR não se relacionaram com risco aumentado de câncer de mama OR= 0,90 (95% IC, 0,53-1,53; p=0,509); nas pacientes que não fizeram uso de TRH níveis mais elevados de PCR se correlacionaram com risco aumentado de câncer de mama OR=1,98 (95% IC, 1,25-3,13; p=0,003) e mantiveram associação positiva significativa mesmo após ajustado em análise multivariada. IMC acima de 25 foi fator de risco para câncer de mama OR= 1,69 (95% IC, 1,25-2,8; p=0,003), mas quando ajustado para as variáveis estradiol, insulina e PCR, deixou de ser estatisticamente significativo. O estudo concluiu que o PCR (marcador de inflamação) foi o fator positivo associado ao aumento de risco de câncer nas mulheres que não fizeram uso de terapia de reposição hormonal (GUNTER et al., 2015).

Nos Estados Unidos, quatro estudos avaliaram o papel da adiponectina e leptina relacionados risco e prognóstico de câncer de mama. Tworoger et al.(2007), dentro da coorte de enfermeiras americanas nos estudos NHS e NHS II, conduziram um estudo caso-controle com 3673 mulheres (1477 casos e 2196 controles), com o objetivo de avaliar a associação entre níveis de adiponectina sérico (medidos antes do diagnóstico de câncer) e risco de câncer de mama global e pelo *status* menopausal. O estudo não detectou associação entre níveis de adiponectina e câncer de mama global mas evidenciou uma associação fraca significativa pelo *status* menopausal (p=0,008) entre o quartil mais elevado e baixo de

adiponectina sérica, na pré-menopausa esse risco foi de RR =1,3 (95% IC, 0,80-2,1; p=0,09) e na pós menopausa HR=0,73 (95% IC, 0,55-0,98; p=0,08) em alteração quando ajustado para variáveis IMC, idade, níveis de IGF1 e IGFBP-1. Não houve diferença entre os níveis de adiponectina e o desenvolvimento de câncer in situ ou invasivo e expressão de Receptor Hormonal no câncer. O estudo observou uma inversa entre níveis de adiponectina e risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, não estatisticamente significativa, que foi independente dos níveis de estrogênio e se mantiveram após ajuste das covariáveis para marcadores de resistência a insulina (peptídeo C), IGF-1 e IGFBP-1.

Harris et al. (2011) avaliaram os dados da coorte de enfermeiras nos Estados Unidos, somente o NHS II, que evoluíram com diagnóstico de câncer de mama, num estudo caso controle (300 casos e 636 controles), com objetivo de avaliar a associação de níveis de leptina séricos (dosados prévio ao diagnóstico de câncer) e o risco de desenvolver a doença nas mulheres na pré-menopausa e se associação entre leptina e câncer de mama variava pelo IMC e níveis de estradiol. Uma associação foi observada entre níveis de leptina e câncer de mama OR=0,66 (95% IC, 0,40-0,96; p= 0,05) não ajustado entre quartil mais alto e o quartil mais baixo de nível sérico de leptina, e OR=0,55 (95% IC, 0,31-0,99), ajustado pelo IMC. O autor conclui que o estudo demonstrou uma associação significativa *borderline* entre níveis de leptina sérico no maior quartil e risco de câncer de mama, mas quando ajustados pelo modelo mais IMC não houve significância (p=0,26).

Numa coorte de mulheres americanas acompanhadas no estudo HEAL (*Health, Eating, Activity, and Life Style*) que tinha como objetivo avaliar fatores associados com prognóstico no câncer de mama, 1183 mulheres que tiveram diagnóstico de câncer de mama e dosagens de adiponectina, leptina, glicemia em jejum e insulina, correlacionando adiponectina e critérios de HOWA (marcador de resistência a insulina), foram avaliadas para detecção de mortalidade por câncer global e específico para câncer de mama. O estudo evidenciou que adiponectina se correlacionou inversamente com HOWA, IMC e leptina; níveis de adiponectina mais elevados reduziram em 61% a mortalidade por câncer de mama e houve associação positiva com maior sobrevida. O marcador de resistência a insulina de HOWA foi associado com aumento de mortalidade global e, nos quartis mais elevados de HOWA, a relação com mortalidade específica por câncer de mama e em mulheres com sobrepeso foi mais evidente. O estudo conclui demonstrando a importância do papel da hiperinsulinemia como fator independente de pior prognóstico em mulheres diagnosticadas

com câncer de mama e sua associação com baixos níveis de adiponectina e menor sobrevida por câncer de mama (DUGGAN et al., 2011).

Gross et al. (2013) conduziram um estudo caso controle em mulheres com diagnóstico de câncer de mama na pós-menopausa (272 casos e 272 controle) que eram acompanhadas numa coorte prospectiva no CLUE II *study* e que tinha dados do IMC, níveis séricos de leptina, adiponectina e receptor do TNF avaliados (TNF-R2). O estudo teve o objetivo de avaliar a relação de marcadores de obesidade: dosagens de leptina, adiponectinae e FNT-R2 (Receptor 2 do Fator de Necrose Tumoral) com o risco de câncer de mama. Se demonstrou que os casos tinham significativamente maiores IMC, níveis séricos de leptina e TNF-R2, enquanto os níveis séricos de adiponectina eram significativamente menores em relação ao grupo controle. Níveis séricos elevados de leptina e TNF-R2 foram relacionados significativamente com maior risco de câncer de mama, a relação entre quartis alto para baixo nível de leptina teve o OR= 2,44 (95% IC, 1,3-4,58; p=0,05), e baixos níveis de adiponectina foram relacionados significativamente com aumento do risco de câncer de mama OR=1,63 (95% IC,1,02-2,60; p=0,08). No modelo ajustado pelo IMC, idade e co-variáveis, essas associações não foram estatisticamente significante (p= 0,75 e 0,34 para leptina e adiponectina respectivamente). Em relação ao IMC e risco de câncer de mama, num modelo ajustado sem os marcadores, sobrepeso/obesidade aumentou o risco de câncer de mama (OR = 2,34; 95% IC, 1,52–3,59); o IMC quando ajustado para as variáveis leptina, adiponectina e TNF R2 apresentou um OR =1,98 (95% IC, 1,13-3,49), o que representou uma atenuação do risco de 27%. O marcador de inflamação TNF R2 alto (comparando tertil mais alto com o mais baixo nível de TNF R2 sérico) foi o mais forte fator de associação com risco de câncer de mama OR=2,44 (95% IC, 1.3-4.58) com uma significativa dose resposta entre níveis mais altos e risco de câncer de mama (p=0,008).

O estudo canadense de Goodwin et al. (2012) avaliou os níveis de leptina no prognóstico de câncer de mama em 520 mulheres. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama nos estádios I a III tiveram os níveis de leptina, glicemia e insulina coletados e seguidos prospectivamente, com o objetivo de avaliar a leptina como fator prognóstico no câncer de mama e sua relação com a sobrevida dessas pacientes. Leptina foi fortemente correlacionado com IMC e com níveis de insulina sérica. Maiores níveis de leptina foram relacionados como fatores de pior prognóstico do tumor como: maior tamanho de tumor (p=0,005), alto grau histológico (p=0,0023) e receptores hormonais negativos (para o receptor de estrógeno p= 0,047 e progesterona p= 0,0023). Não houve associação de níveis

de leptina com Sobrevida Livre de Doença a Distância (SLDD) HR=1.58 (95% IC, 0,90-2,79) e risco de recorrência a distância HR= 1,41 (95% IC , 0,85-2,35;p=0,19). A associação com pior Sobrevida Global (SG) ocorreu de forma não significativa (HR, 1,92; 95% IC, 1,00-3,69; p=0,049) mais evidente na pós-menopausa. Nessa mesma coorte de mulheres canadense, em um seguimento de 12 anos avaliaram as variáveis relacionadas a resistência a insulina (insulina em jejum, HOMA estimativa empírica de resistência a insulina, glicemia em jejum e peptídeo C), Obesidade (IMC, circunferência cintura quadril) e dosagem de leptina sérica em mulheres com diagnóstico de câncer de mama. O estudo demonstrou uma forte associação linear prognóstica, de pior prognóstico em relação a SLDD e SG, nos primeiros 5 anos de câncer de mama, com os fatores relacionados a resistência a insulina, estatisticamente significativa. O IMC e os níveis séricos de leptina, numa análise univariável, foram significativamente associados com prognóstico em câncer de mama.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os estudos epidemiológicos incluídos nessa revisão confirmam adiponectina e leptina como fatores de risco e prognóstico no câncer de mama. Os estudos que correlacionaram níveis de adiponectina e leptina com IMC demonstraram uma relação inversa da adiponectina e direta da leptina com IMC (CHEN et al., 2003; CUST et al., 2009; DUGGAN et al., 2011; GOODWIN et al., 2005; MACIS et al., 2011; TIAN et al., 2007; OZAT et al., 2001) e foram concordantes em atribuir menores níveis séricos de adiponectina à um aumento no risco de câncer de mama em mulheres em geral, e na pós-menopausa (HARRIS et al., 2011; MIYOSHI et al., 2003; TIAN et al., 2007; TWOROGER et al., 2007), independentes do IMC e das variáveis relacionadas a marcadores de resistência a insulina (DUGGAN et al., 2010; GROSS et al., 2013; TWOROGER et al., 2007). Duas meta-análises recentes, de Macis et al. (2014) e Liu et al. (2013), avaliando a relação dos níveis séricos de adiponectina, isoladamente, com risco de câncer de mama tiveram resultados divergentes. A meta-análise de Macis et al. (2014) avaliando 15 estudos, demonstrou uma associação inversa entre níveis de adiponectina e risco de câncer de mama, detectando uma redução de risco de 34% para os níveis mais altos de adiponectina sérica no geral, na pós- e na pré-menopausa. A meta-análise de Liu e colaboradores (LIU et al., 2013) que incluiu a análise de 13 estudos não sugere associação de níveis de adiponectina com risco de câncer de mama nas mulheres em geral, mas numa análise de subgrupo, as mulheres

na pós-menopausa teriam uma evidência de associação inversa entre níveis séricos de adiponectina e risco de câncer de mama.

A quantificação dos níveis séricos de adiponectina foi correlacionada com diferenças no risco de câncer de mama: quanto mais baixo os valores séricos de adiponectina maiores os risco de câncer de mama (CHEN et al., 2006; MANTZOROS et al., 2004; MINATOYA et al., 2014; MIYOSHI et al., 2003; TIAN et al., 2007). Esses achados também foram demonstrados na meta-análise de Ye e colaboradores, que demonstrou a associação de níveis significativamente mais baixos de adiponectina com maior risco de câncer de mama (YE et al., 2014).

Os estudos de Koerner et al. (2007) e Duggan et al. (2010), que avaliaram o papel da adiponectina no prognóstico do câncer de mama, demonstraram a relação de níveis séricos mais elevados de adiponectina com melhor prognóstico. No estudo de Korneret al. (2007), células cancerígenas receptores de estrógeno positivo quando expostas a adiponectina apresentavam como resposta uma inibição da proliferação celular maligna de 86% das amostras, em comparação com apenas 10% de efeito de inibição em células normais. O efeito de inibição de crescimento celular tumoral e estimulação das vias de apoptose pela adiponectina em células tumorais do câncer de mama foi evidenciado em outros estudos *in vitro*, em amostras de células tumorais receptores hormonais negativo (KANG et al., 2005) e receptores hormonais positivo (DIEUDONNE et al., 2006).

Embora não haja consenso da relação dos níveis séricos de leptina elevados com aumento do risco de câncer de mama como há para adiponectina, apenas o estudo de Gross e colaboradores foi positivo para essa associação, os estudos demonstram uma correlação positiva de níveis séricos elevados de leptina com IMC elevado e parâmetros de resistência a insulina em pacientes com câncer de mama quando comparados com os controle (CUST et al., 2009; GOODWIN et al., 2005; MACIS et al., 2011) e a relação leptina/adiponectina elevada significativamente nos casos de câncer de mama em relação aos controles saudáveis (CHEN et al., 2006; MACIS et al., 2011). Um estudo realizado em mulheres na Turquia observou níveis de leptina sérico significativamente mais elevados nas pacientes com câncer de mama em relação aos controles ($p=0,019$) (OZET et al., 2001). Um estudo mexicano demonstrou que pacientes obesas com câncer de mama tinham nível sérico de leptina mais elevados em comparação às não obesas com câncer de mama, e que os níveis séricos de glicemia, HOWA e leptina foram significativamente maiores nas pacientes obesas com câncer de mama em relação às obesas saudáveis, estatisticamente significante (ROMERO-

FIGUERO et al., 2013). Um estudo em mulheres japonesas avaliando a expressão da leptina e seu receptor OB-R em amostras de tecidos demonstrou que a expressão de leptina e receptores OB-R foi maior nas amostras de tecido tumoral com câncer de mama e houve uma correlação estatisticamente significativa de maior expressão da leptina e receptores OB-R nas amostras tumorais com pior prognóstico da doença representados por tamanho de tumores maiores e estadiamento mais avançado no diagnóstico assim como pela diferença em recorrência e sobrevida (ISHIKAWA et al., 2004).

Adiponectina e leptina são adipocinas responsáveis pelo controle do metabolismo energético do corpo, saciedade, sensibilidade à insulina, metabolismo lipídico e resposta aguda inflamatória (TRAYHURN et al., 2004). A leptina tem um papel de sinalizar ao sistema nervoso central a quantidade de gordura periférica estocada controlando a homeostasia entre gasto energético e controle da ingesta e do apetite. A leptina também está envolvida nos processos de regulação da hematopoiese, inflamação e imunidade (PROCACCINI et al., 2012). Níveis de leptina são representativos da massa de gordura corpórea (ZHANG et al., 1994), a concentração sérica de leptina aumenta na obesidade e diminui durante o jejum. A adiponectina está reduzida na obesidade e nos estados de resistência a insulina e aumentado em resposta à perda de peso (ARITA et al., 1999; CONSIDENE et al., 1996; SONNENBERG et al., 2001). Níveis de adiponectina baixo estão relacionados à dislipidemia independente de condições de resistência periférica a insulina e inflamação crônica (VON EYNATTEN et al., 2004). Alguns estudos vêm demonstrando que a adiponectina estimula a sensibilidade periférica tecidual à insulina e, a diminuição dos seus níveis séricos estaria relacionado a um aumento de insulina sérica e de parâmetros de resistência periférica a insulina (CNOP et al., 2003), postulando que a adiponectina pode ser a ligação entre a obesidade, hiperinsulinemia e resistência a insulina no desenvolvimento e progressão do câncer de mama (LAWLOR et al., 2004; MICHELS et al., 2003). O estudo de Mantzoros et al. (2002), ao correlacionar os níveis séricos de adiponectina, leptina, IGF-1 (fator de crescimento insulina-like1) e IGFBP-3 (IGF ligado a proteína-3), parâmetros esses relacionados com a resistência a insulina, observou uma associação inversa significativa de risco de câncer de mama na pré-menopausa com os níveis de IGF-1, IGFBP-3 ($p=0,06$ e $0,01$ respectivamente), mas não na pós-menopausa, cujas bases fisiopatológicas são evidenciadas em estudos experimentais (MOSCHOS & MANTZOROS, 2002). O estudo de Oh et al. (2011), demonstrou uma associação positiva entre baixos níveis séricos de

adiponectina e parâmetros positivos de resistência a insulina com aumento recorrência de câncer de mama.

A adiponectina e a resistência periférica a insulina, em mecanismos complexos e inter-relacionados com a disfunção de tecido adiposo na obesidade, provavelmente dirigem o aparecimento e o comportamento do câncer de mama. Oh et al. (2011) concluem no seu artigo que a síndrome metabólica pode ser usada como um preditor prognóstico no câncer de mama, mas essa associação parece ser mediada pela resistência à insulina ou adipocinas. De forma similar, o estudo de Duggan et al. (2011) evidenciou a correlação inversa da adiponectina com parâmetros de resistência periférica a insulina (método de HOWA), IMC e leptina e, a adiponectina e os marcadores de resistência à insulina foram fatores prognósticos independentes para câncer de mama: níveis de adiponectina mais elevados reduziram em 61% a mortalidade por câncer de mama e melhoraram a sobrevida enquanto, os marcadores de resistência a insulina com aumento de mortalidade global e, nos quartis mais elevados de HOWA, a relação com a mortalidade específica por câncer de mama foi mais evidente.

A heterogeneidade dos estudos e seus resultados indicam que provavelmente não existe uma única via de estimulação associado a um fator de risco ou prognóstico, que dirige o aparecimento do câncer de mama e determina seu comportamento biológico. O estudo de Gunter et al (2015) não demonstrou uma associação positiva das adipocinas (leptina e adiponectina) e IMC com risco de câncer de mama, mas sim a interação da insulina e dos marcadores de inflamação como a Proteína C Reativa (PCR), correlacionada com o aumento no risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa que não haviam feito uso de terapia de reposição hormonal prévia ao diagnóstico de câncer de mama, demonstrando o papel da hipoinsulinemia e inflamação na obesidade correlacionados com o câncer de mama. Em um estudo anterior, Gunter et al. (2009) demonstrou uma associação significativa de risco independente de hiperinsulinemia com câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. A hiperinsulinemia na obesidade pode está associado ou não ao diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) e, é controverso na literatura, em estudos populacionais e meta-análise, a relação de DM aumentando o risco de câncer de mama (BOWKER et al., 2011; CARSTENSEN et al., 2012; LIAO et al., 2011). Alguns estudos avaliaram o impacto do uso da medicação Metformina na redução da resistência periférica a insulina, impactando na redução do risco ou melhorando prognóstico do câncer de mama, mas os resultados também são contraditórios (BODMER et al., 2010; CALIP et al., 2016). O estudo mais recente, de Calip e colaboradores (2016), com 10.050 mulheres diabéticas em tratamento não detectou,

numa análise multivariada ajustada para fatores confundidores com o IMC, nenhuma diminuição do risco de câncer de mama em pacientes utilizando a Metformina.

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo, que dentre outras funções secreta biomarcadores ativos como as adipocinas (adiponectina e leptina) envolvidas na carcinogênese do câncer de mama. Os estudos epidemiológicos demonstram que pacientes com câncer de mama têm níveis séricos de adiponectina baixos e de leptina alto em relação às pacientes saudáveis, níveis séricos de adiponectina baixo aumentam o risco de câncer de mama e níveis séricos de leptina alto e adiponectina baixo são fatores de pior prognóstico independentes para câncer de mama em mulheres. A interação das vias relacionadas à resistência a insulina e inflamação, onde se associa o papel das adipocinas, contribuem ou determinam o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres.

BIBLIOGRAFIA

ANDO S., BARONE I., GIORDANO C., BONOFILIO D., CATALANO S. The Multifaceted Mechanism of Leptin Signaling within Tumor Microenvironment in Driving Breast Cancer Growth and Progression. **Frontiers Oncology** v.4, p. 340, 2014.

ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, TAKAHASHI M., MAEDA K., MIYAGAWA J., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communication** v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.

AZAMBUJA E., McCRESKILL-STEVENSON W., FRANCIS P., QUINAUX E., CROWN J. P. A., et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node positive breast cancer treated with docetaxel and doxorubicin containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG02-98 trial. **Breast Cancer Research Treatment** v.119, p. 145-153, 2010

BARB D., WILLIAMS C. J. , NEUWIRTH A. K. , MANTZOROS C.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. **American Journal of Clinical Nutrition** v. 86, p. s858–s866, 2007

BERCLAZ G., LI S., PRINCE K. N. COATES A.S., CATIGLIONE-GERTSCH M., RUDENSTAM C.M., et al. Body mass index as a prognostic features in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study group experience. **Annals of Oncology** v.15, N. 6, p. 875-884, 2004.

BERGSTROM A., PISANI P., TENET V. WOLKA., ADAMI H. O. Overweights an avoidable cause of cancer in Europe. **International Journal of Cancer** v. 91, p. 421-430, 2001.

BLUHER M. Adipose tissue dysfunction in obesity. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes** v. 117, p.241–250, 2009

BODMER M., MEIER C., KRAHENBUHL S., JICK S. S., MEIER C.S., Long-term Metformin use in associated with decreased risk of breast cancer. **Diabetes care** v. 33, n. 6, p. 1304-1308, 2010.

BOWKER S. L., RICHARDSON K., MARRA C. A., JOHNSON J. A. Risk of breast cancer after onset of type 2 diabetes: evidence of detection bias in postmenopause women. **Diabetes care** v. 34, n. 12, p. 2542- 2544, 2011

BROWN K. A., SIMPSON E. R. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. **Cancer Research** v. 70, n. 1, p. 4-7, 2010.

CALLE E.E., RODRIGUEZ C., WALKER-THURMOND K., THUN M. J. 2003 Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **New England Journal of Medicine** v. 348, p. 1625–1638, 2003.

CALLE E.E., KAAKS R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer** v. 8, p. 579 –591, 2004.

CALIP G. S., YU O., EIMORE J. G., BOUDREAU D. M. Comparative safety of diabetes medications and risk of incident invasive breast cancer: a population-based cohort study. **Cancer Causes Control** v. 27, p. 709-720, 2016.

COPSON E.R., CUTRESS R.I., MAISHMAN T., ECCLES B. R., GERTY S., STANTOR L et al. Obesity and the outcomes of Young breast cancer patients in the UK: the POSH study. **Annals of Oncology** v.26, p. 101-112, 2015.

CARSTENSEN B., WITTE D. R., FRIIS S. Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. **Diabetologia** v. 55, p. 948-958, 2012.

CHAN D. M. S., VIEIRA A. R., AUNE D., BANDERA E. V., GREENWOOD D. C., METIERNAM A. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer- systematic literature review and meta- analysis of 82 follow-up studies. **Annals of Oncology** v. 25, p. 1301-14, 2014.

CHEN Da-C., CHUNG Y-F., YEH Y-T., CHAUNG H-C., KUO F-C., FU O-Y., et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. **Cancer Letters** v.237, n.1, p. 109-114, 2006.

CIRILLO D., RACHIGLIO A. M., LA MONTAGNA R., GIORDANO A., NORMANNO N. Leptin signaling in breast cancer: an overview. **Journal of Cellular Biochemistry** v.105, p. 956–964, 2008.

CLEARY M. P., GROSSMAN E. Minireview: Obesity and Breast Cancer: The Estrogen Connection. **Endocrinology** v. 150, n. 6, p. 2537–2542, 2009.

CONSIDINE R.V., SINHA M. K., HEIMAN M.L., KRIAUCIUNAS A., STEPHENST. W., NYCE M. R. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weightland obese humans. **New England Journal of Medicine** v. 334, p. 292-295, 1996.

CNOP M., HAVEL P. J., UTZSCHNEIDER K. M., CARR D. B., SINHA M. K., BOYKO E. J., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia** v. 46, p. 459–469, 2003

CUST A.E., STOCKS T., LUKANOVA A., LUDDIN E., HALLMANS G., KAAKS R. et al: The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: A prospective study. **Breast Cancer Research and Treatment** v.113, n. 3, p. 567-576, 2009.

DALAMAGA M, DIAKOPOULOS K. N., MANTZOROS C.S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. **Endocrinology Review** v.33, p. 547-594, 2012.

DIEUDONE M. N., BUSSIÈRE M., SANTOS E., LENEVEU M. C., GIUDICELLI Y., PECQUERY R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications** v. 345, p. 271–279, 2006.

DUGGAN C., IRMIN M. L., XIAO L., HENDERSON K. D., SMITH A. W., BAUMGARTNER R. N., et al. Associations of Insulin Resistance and Adiponectin With Mortality in Women With Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology** v. 29, p 32-39, 2011.

EHBCCG The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **Journal of National Cancer Institute** v. 94, p. 606–616, 2002.

EWERTZ M., JENSEN M. B., GUNNARSDOTTIR K. A., HORJIRIS I., JAKOBSEN E. H., NIELSEN D. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology** v. 29, n. 1, p. 25-31, 2011.

GAROFALO C., SURMACZ E. Leptin and cancer. **Journal of Cellular Physiology** v. 207, n. 1, p. 12-22, 2006.

GIORDANO C., CHEMIZ F., PANZA S., BARONE I., BONOFIOLIO D., LANZINO M., et al. Leptin as a mediator of tumor-stromal interactions promotes breast cancer stem cell activity. **Oncotarget** v. 7, n. 2, p. 1263-1275, 2015.

GUILHERME A., VIRBASIU J. V., PURI V., CZECH M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature Review Molecular Cell Biology** v. 9, p. 367–377, 2008.

GULCHELIK M. A., COLAKOGLU K., DINCER H., DOGAN L., YENIDOGAN E., et al. Associations between adiponectin and two different cancers: breast and colon. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention** v.13, n. 1, p. 395-38, 2012.

GOODWIN P. J., ENNIS M., PRITCHARD K. I., TRUDEAU M. E., KOO J., MADARNAS Y., et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: Results of a prospective cohort study. **Journal of Clinical Oncology** v. 20, n. 1, p. 42-51, 2002.

GOODWIN P. J., ENNIS M., FANTUS I.G., PRITCHARD K.I., TRUDEAU M. E., KOO J., TAYLOR S. K., HOOD N. Is Leptin a Mediator of Adverse Prognostic Effects of Obesity in Breast Cancer? **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, p.6037-6042, 2005

GOODWIN P. J., ENNIS M., FANTUS I.G., PRITCHARD K.I., TRUDEAU M. E., KOO J., et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic association. **Journal of Clinical Oncology** v. 30, n. 2, p. 164-171, 2012.

GROSS A. L., NEWSCHAFER C. J., HOFFMAN-BOLTON J., RIFAI N., VISVANATHAN K. Adipocytokines, Inflammation, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: A prospective study. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention** v. 22, n. 7, p. 1319-1324, 2013.

GUNTER M. C., HOOVER D. R., YU H., WASSHERTEIL-SMOLLER S., ROHAN T. E., MANSON J. E., et al. Insulin, Insulin-like growth factor I and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Journal of National Cancer Institute** v. 101, p. 48-60, 2009.

GUNTER M. C., WANG T. CUSHMAN M., XIAONAN X., WASSERTHEIL-SMOLLER S., STRICKLER H. D, et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. **Journal of National Cancer Institute** v. 107, n. 9, djv169, 2015.

HANAHAN D., WEINBERG R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell** v. 144, p. 646–674, 2011.

HARRISH. R., TWOROGER S., HANKINSON S. E., ROSNER B. A., MICHELS K. B. Plasma Leptin Levels and Risk of Breast Cancer in Premenopausal Women. **Cancer Prevention Research** v.4, n. 9, p. 1448-1456, 2011

IARC- International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 1–315, 2002.

IBRAHIM M. M. 2010 Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews** v.11, p. 11–18, 2010.

ISHIKAWA M., KITAYAMA J., NAGAWA H. Enhanced expression of leptina and leptina receptor (OB-R) in human breast cancer. **Clinical Cancer Research** v. 10, n. 13, p. 4325-4331, 2004.

JERROLD M., OLEFSKY L., GLASS C. K. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. **Annual Review of Physiology** v. 72, p. 219–246, 2010.

KANG J.H., LEE Y. Y., YU B. Y., YANG B. S., CHO K. H., YOON K., ROH Y. K. 2005 Adiponectin induces growth arrest and apoptosis of MDAMB-231 breast cancer cells. **Archiver of Pharmacol Research** v. 28, p. 1263–1269, 2005

KELESIDIS I., KELESIDIS T., MANTZOROS C. S. Adiponectin and cancer: a systematic review. **British Journal of Cancer** v.94, p. 1221–1225, 2006.

KORNER A., PAZAITOU-PANAYIOTOU K., KELESIDIS T., KELESIDIS I., WILLIAMS C. J., KAPRARA A., et al. Total and High-Molecular-Weight Adiponectin in Breast Cancer: In Vitro and

in Vivo Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v. 92, n. 3, p. 1041–1048, 2007.

LAWLOR D. A., SMITH G. D., EBRAHIM S. Hyperinsulinemia and increased risk of breast cancer: Findings from the British Women's Heart and Health Study. **Cancer Causes and Control** v. 15, p. 267-275, 2004.

LIAO S., LI J., WEI W. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. **Asian Pacific Journal Cancer Prevention** v. 12, p. 1061- 1065, 2011.

LIU L-Y., WANG M., MA Z-B., YU L-X., ZHANG Q., GAO D-Z., et al. The Role of Adiponectin in Breast Cancer: A Meta-Analysis. **PLoS One** v. 8, n. 8, p. e73183, 2013

MACIS D., GANDINI S., GUERRIERI-GONZAGA A., JOHANSSON H., MAGNI P., RUSCICA M., et al. Prognostic Effect of Circulating Adiponectin in a Randomized 2 x 2 Trial of Low-Dose Tamoxifen and Fenretinide in Premenopausal Women at Risk for Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology** v. 30, p. 151-157, 2011

MACIS D., GUIERRIERI-GONZAGA A. GANDINI S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Epidemiology** v. 43, n. 4, p.1226-1236, 2014.

MANTZOROS C., PETRIDOU E., DESSYNPRIS N., CHAVELAS C., DALAMAGA M., ALEXE D. M., et al. Adiponectin and breast cancer risk. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v.89, p. 1102–1107, 2004

MICHELS K. B., SOLOMON C. G., HU F. B., ROSNER B. A., HANKISON S. E., COLDITZ G. A., MANSON J. E. 2003 Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. **Diabetes Care** v. 26, p.1752–1758, 2003

MIYOSHI Y., FUNAHASHI T., KIHARA S., TAGUCHI T., TAMAKI Y., MATSUZAWA Y.,NOGUCHI S. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. **Clinical Cancer Research** v. 9, p. 5699 –5704, 2003

MINATOYA M., KUTOMI G., SHIMA H., ASAKURA S, OTOKOZAMA S., OHNISHI H., et al. Relation of Serum Adiponectin Levels and Obesity with Breast Cancer: A Japanese Case-Control Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention** v. 15, n. 19, p. 8325-8230, 2014.

MOHER D., LIBERATI A., TETZLAFF J., ALTAMAN D.G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine** 2009;6:e1000097.

MOSCHOS S. J., MANTZOROS C. S. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. **Oncology** v. 63, p. 317–332, 2002.

NALABOLU M. R., PALASAMUDRAN R., JAMIL. K. Adiponektina e Leptina actions and clinical significances in breast cancer. **International Journal of Hematology- Oncology and Stem Cell Research**. v. 8, n. 1, p. 31-40, 2014.

OH S. W., PARK C-Y., LEE E. S., YOON Y. S., PARK S. S., KIM Y., et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. **Breast Cancer Research V**. 13, p. R34, 2011.

OZAT A., ARPACI F., YILMAZ M. I., AYTA H., OZTURK B., KAMURCU S., et al. Effects of Tamoxifen on the serum leptina level in patients with breast cancer. **Japanese journal of Clinical Oncology** v. 31, n. 9, p. 424-427, 2001

PAJARES B., PÓLLAN M., MARTIN M., MACKEY J. R., LLUCH A., GAVILA J., et al. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. **Breast Cancer Research** v. 15, n. R105, p. 1-14, 2013.

PARK J., EUHUS D. M., SCHERER P. E. Paracrine and Endocrine Effects of Adipose Tissue on Cancer Development and Progression. **Endocrine Reviews** v. 32, n. 4, p.550 –570, 2011.

PAZ-FILHO G., LIM E. L., WONG M. L., LICINIO J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. **Frontiers Bioscience** v. 16, p. 1634–1650, 2011.

PETRIDOU E., MANTZOROS C., DESSYPRIS N., KOUKOULOMATIS P., ADDY C., VOUGARIS Z., et al. Plasma adiponektin concentrations in relation to endometrial cancer: a case control study in Greece. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabology** v. 88, p. 993–997, 2003.

PROTANI M., CORRY M., MARTINS J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research Treatment** v. 123, p. 627-635, 2010.

RENEHAN A.G., TYSON M., EGGER M., HELLER R. F., ZWAHLEN M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet** v. 371, p. 569–578, 2006.

ROB C. M., VAN KRUIJSDIJK, VAN DER WALL E., VISSEREN F. L. J. Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention** v.18, n. 10, p. 2569-2578, 2009

ROSE D. P. Diet hormones and cancer. **Annual Review of Public Health** v. 14, p. 1–17, 1993.

ROSE D. P., HAFFNER S. M., BAILLARGEON J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. **Endocrino Reviews**v.28, p. 763-777, 2007

ROMERO-FIGUERO M. D. S., GARDUÑO-GARCÍA J. J., DUARTE-MOTE J., MATUTE-GONZÁLEZ G., GÓMEZ-VILLANUEVA A., CRUZ-VARGAS J. D. Insulin and Leptin levels in obese patients with and without breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 13, n. 6, p. 482-5, 2013

SAXENA N. K., SHARMA D. Multifaceted leptin network: themolecular connection between obesity and breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia** v. 18, n. 3-4, p. 309–320, 2013

SCHMIDT S., MONK J. M., ROBINSON I. E., MOURTZAKIS M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin Family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. **Obesity Reviews** v. 16, p. 473-487, 2015.

SEBASTIANO A., CATALANO S. The multifactorial role of Leptina in drivinig the breast cancer microenviroment. **Nature Reviews Endocrinology** v.8,n. 5, p. 263–275, 2012.

SIMPOSNO E. R., BROWN K. A. Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. **Journal of Molecular Endocrinology** v.51, p. T51–T59, 2013.

SURMACZ E. Leptin and adiponectin: emerging therapeutic targets in breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia** v. 18, n. 3, p. 321-332, 2013.

TIAN Y., CHU C., WU M., CHANG C. , YANG T. , CHOU Y., et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. **Endocrine-Related Cancer** v. 14, p 669-677, 2007.

THOMAS H. V., REEVES G. K., KEY T. J. A. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. **Cancer Causes Control** v.8, p. 922–928, 1997.

TRAYHURN P., WOOD I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of the white adipose tissue. **British Journal of Nutrition** v. 92, p. 347-355, 2004.

TWOROGER S. S., ELIASSEN A. H., KELESIDIS T., COLDITZ G. A., WILLETT W. C., MANTZOROS C. S., et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** v. 92, n. 4, p. 1510-1516, 2007.

VAN KRUIJSDIJK R. C., VAN DER WALL E. , VISSEREN F. L. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention** v. 18, p. 2569–2578, 2009.

VON EYNATTEN M., SCHNEIDER J. G., HUMPERT P. M., RUDOFISKY G., SCHMIDT N., BAROSCH P., et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. **Diabetes Care** v.27, n. 12, p. 2925–2929, 2004.

WHO (World Health Organization) 2002. Burden of Cancer in National Cancer Control Programs. Policies and Managerial guidelines. Geneva 2002, pg 17-21.

WHO (World Health Organization) 2006. Global database on body mass index (In Edition 2008). Disponível em: www.who.int/bmi. Acessado em: 14 mar. 2015

YE J., JIA J., DONG S., ZHANG C., SHUQUIN Y., LIANXI L., et al. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis. **European Journal of Cancer Prevention** v. 23, n. 3, p 158–65, 2014

ZIEMKE F. , MANTZOROS C. S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. **American Journal of Clinical Nutrition** v. 91, p. 258S–261S, 2010.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou que a proporção de pacientes acima do peso foi maior que a prevalência no Brasil em 2014, e maior também que a prevalência de estudos de bases hospitalares ou populacionais em países desenvolvidos da Europa e Estados Unidos, evidenciando a relevância do problema em saúde e em mulheres sobreviventes de câncer de mama, em nosso meio. A obesidade não foi confirmada como um fator de pior prognóstico para o grupo de pacientes acompanhadas, provavelmente pela necessidade de um maior seguimento, além dos cinco anos. No entanto, as evidências científicas, baseadas em estudos observacionais e metanálises, estabelecem o sobrepeso e a obesidade como fatores de maior risco e de pior prognóstico para o câncer de mama em mulheres. A revisão da literatura demonstra uma base fisiopatológica plausível da alteração na concentração das adipocinas na obesidade implicadas na carcinogênese do câncer de mama, determinando risco e pior prognóstico para a doença. Além disso, os estudos observacionais e de intervenção já demonstram que controle do peso e o combate à obesidade, a prática de atividade física regular e uma dieta saudável são condições que levam à redução do risco de câncer, inclusive de mama, e melhoram o prognóstico da doença. Por conta disso, organizações internacionais como a *World Cancer Research Fund International* preconizam políticas de prevenção primária ao câncer baseado no controle do peso, prática regular de atividade física, alimentação rica em frutas e verduras (World Cancer Research Fund International, 2015) e a sociedade americana de oncologia clínica, ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), estabeleceu a partir de 2016, recomendações para médicos oncologista em relação às orientações e diretrizes para controle de peso, atividade física e dieta em pacientes sobreviventes de câncer de mama, visando uma melhora na qualidade de vida das pacientes, mas também um impacto na queda de mortalidade e aumento da sobrevida por câncer de mama (ASCO, 2016).

REFERÊNCIAS

ABALA C., VIO F., YANES M. Transición Epidemiológica in America Latina: comparacion de cuatro países. **Revista Medica de Chile** v.125, n.6, p.719-727,1997.

ABREU E., KOIFMAN R. J., FANQUEIRO A. G., GERARDIN M., LAND P., KOIFMAN S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia(GO) Brasil, 1988-1990. **Caderno de Saúde Coletiva** v.20, n.3, p.305-313, 2012

ALLEMANI C., WEIN H. K., CARRERA H., HAREWOOD R., SPIKA D., WANG X. S. et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009 analysis of individual data for 25676887 patients from 279 population-based registres in 67 countries (CONCORD2). **Lancet** v.385, p.977-1010, 2015

AMBRANSON V. G., LEHMANN B. D., BALLINGER T. J., PIETENPOL J. A. Subtyping of Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Therapy. **Cancer** v. 121, p. 8-16, 2014.

ARCE-SALINE C., AGUILLAR-PANCE J. L., VILLAREAL-GARZA C., LARA-MEDINA F. U., OLIVER-CARZA D., MIRANDA A. A. et al. Overweight and Obesity as poor prognostic factor in locally advance breast cancer patients. **Breast Cancer Research Treatment** v.146, n. 1, p.183-188, 2014.

ASCO (American Society of Clinical Oncology). Obesity and cancer. A guide for oncology providers. Conquer Cancer Foundation, 2016. Disponível em: http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/obesity_provider_guide_final. Acessado em: ago. 2016.

AZAMBUJA E., McCRESKILL-STEVENS W., FRANCIS P., QUINAUX E., CROWN J. P. A., VICENT M. et al. The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node positive breast cancer treat with docetaxel and doxorubicin contain adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial. **Breast Cancer ResearchTreatment** v.119, p. 145-153, 2010.

BAND P. R. et al. Carcinogenic and endocrine disruption effects of cigarette smoke and riskos breast cancer. **Lancet** v. 360, n. 9339, p.1044-1049, 2002.

BERCLAZ G., LI S., PRINCE K. N. COATES A.S., CATIGLIONE-GERTSCH M., RUDENSTAM C.M., et al. Body mass index as a prognostic features in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study group experience. **Annals of Oncology** v.15, N. 6, p. 875-884, 2004.

BJORGE T, LUKANOVA A., JONSSON H., TRETTI S., ULMER H., MANJER J. et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me Can. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention** v.19, n.7, p. 1737-1745, 2010

BONITA, R., BEAGLRHOLE R., KJELLSTROM T. Epidemiologia e prevenção: doenças crônicas não transmissíveis. In: *Epidemiologia básica* 2.ed., São Paulo, 2010, p.99-116.

BRAY F., REN J-S, MASUYER E., FERLAY J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. **International Journal of Cancer** v. 132, n. 5, p. 1133-1145, 2012

CALLE E. E., RODRIGUEZ C., WALKER-THURMOND K., THUN M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **New England Journal of Medicine** v. 348, p. 1625–1638, 2003.

CHAN D. M. S., VIEIRA A. R., AUNE D., BANDERA E. V., GREENWOOD D. C., METIERNAM A. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer- systematic literature review and meta- analysis of 82 follow-up studies. **Annals of Oncology** v. 25, p. 1301-14, 2014.

CHEN W.Y., COLDITZ A.C., ROSNER B., HANKINSON S. E., HUNTER D. J., MANSON J.E., et al. Use of pos menopause hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. **Annals of Internal Medicine** v. 137, n.10, p. 798-804, 2002.

COLEMAN M. P., QUARESMA M., BERRINO F., LUTZ J. M., DE ANGELIS R., CAPACACCIA R. et al. Cancer Survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). **Lancet Oncology** v. 9, p. 730-56, 2008.

DALAMAGA M. Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: new biomarkers and attractive therapeutic targets. **World Journal of Experimental Medicine** v.3, n.3,p. 34-42, 2013.

DEBIASE M., REINERT T., KALIKS R., AMORIM G., CALEFFI M., SAMPAIO C., et al. Estimation of premature deaths from lack access to anti-HER2 therapy for advanced breast cancer in the Brazilian public health system. **Journal of Global Oncology** July 20, 2016. DOI: [10.1200/JGO.2016.005678](https://doi.org/10.1200/JGO.2016.005678)

DEGLISE C., BOUCHARDY C., USEL M., NEYROUD-CASPAR, VLASTOS G., CHAPPUIS P.O. et al. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. **Breast Cancer Research Treatment** n. 120, p. 185-193, 2010

DE ANGELIS R., SANT M., COLEMAN M.P., FRANCISI S., BAILI P., PIERMANMUNZIO D., et al and the EURO CARE-5 Working group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population-based study. **Lancet Oncology** v. 4, n. 15, p. 23-34, 2014.

DE SANTIS C. E., LIM C. C., MARIOTTO A. B., SIEGEL R. L., STERN K. D., KRANA J. L., et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians** v. 64, n. 4, p. 252-257, 2014.

DE SANTIS C. E., MA J., BRYAN L., JEMAL A. Breast Cancer Statistic 2013. **CA: A Cancer Journal for Clinicians** v. 64, n. 1, p. 52-62, 2014.

DE VITTA V. T., HELMMAN S., ROSENBERG S. A. Cancer Principles and practices of Oncology. 9. ed Philadelphia: Lippincott William & Winkins, 2011. p. 2-6663.

DRAZIN B., EPSTEIM S. TURNER H. E., WAM J. A. H. Obesity. In Oxford American Handbook of Endocrinology and Diabetes. New York: Oxford University Press, 2011. p. 522-533.

ELIASSEN A. H., COLDITZ G. A., ROSNER B., WILLETT W. A., HANKINSON S. E. Adult weight change on risk of postmenopausal breast cancer. **Journal of American Medical Association** v. 296, n. 2, p. 193-201, 2006

EMAUS M.J., VAN GILS C. H., BAKKER M. F., BISSCHOP C. N., MONNINKHOF E. M., BUENO-DE-MESQUITA H. B., et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC_PANACEA study. **International Journal of Cancer** v.135, n. 12, p. 2887-2899, 2014.

EWERTZ M., JENSEN M. B., GUNNARSDOTTIR K. A., HORJIRIS I., JAKOBSEN E. H., NIELSEN D. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology** v. 29, n. 1, p. 25-31, 2011.

FAN L, STRASSER-WEIPPE K., LI J. J., SAINT-LOUISE J., FINKERLSTEIN D. M., YU K. D., et al. Breast Cancer in China. **Lancet Oncology** v. 15, p. e279-89, 2014.

FERLAY J. Cancer incidence in five continents. Vol. I–IX. IARC Cancer Base No. 9. Lyon: IARC, 2010. Disponível em <http://ci5.iarc.fr>. Acessado em: 8 fev. 2013.

FREDHALM H., EAKER S., FRESSELL J., HOLBERG L., FREDIKNESS I., LINDAMAN H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. **PLoS** v. 4, n. 11, p. e7695, 2009.

FORMAN D. Section of Cancer Information p.7 in Biennial Report 2012-2013, IARC Lyon, France 2013. Disponível em: <http://www.iarc.fr>. Acessado em: 8 fev. 2013

GREENE L. F., SOBIN L. H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. **CA A Cancer Journal for Clinicians** v. 58, p. 180–190, 2008.

GOLDHIRSCH A., GLICK J. H., GELBER R. D., COATES A. S., THEVELIMAM B., H-J S. et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. **Annals of Oncology** v16, p. 1569-1583, 2005.

HARRIS J.R., LIPPMAN M. E., VERONESI U., WILLETT W. Breast Cancer. **New England Journal of Medicine** v. 327, n. 5, p. 319-328, 1992

HARVIE M., HOWELL A., VIERKANT R. A., KUMAN N., CERHAN J. R., KELEMEN L. E., et al. A. Association of gain or loss of weight before and after menopause with risk of post menopause breast cancer in the IOWA woman's health study. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention** v. 14, p. 656-661, 2005.

HUST A., SPADANO J., CARKLEY E. H., FIELD A. E., COLDITZ J., DIETZ W. H. The disease burden associates with overweight and obesity. **Journal of American Medical Association** v. 282, p. 1523-1529, 1999.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Weight Control and Physical Activity, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 1–315, 2002.

IARC (International Agency for Research on Cancer). GLOBOCAN 2012: Estimates Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acessado em: 17 jun.2014.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Cancer Today Estimates Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=76&sex=0>. Acessado em: 02 agosto 2016.

INCA. Estimativas 2014: incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: www.inca.gov.br. Acessado em: 08 jun. 2014.

INCA. Estimativas 2016: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: www.inca.gov.br. Acessado em: 02 agosto 2016.

JEMAL A., CENTER M. M., DeSANTIS C., et al. Global patterns of cancer incidence e mortality rates and trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention** v. 19, p. 1893-1907, 2010.

KELLY T., YANG W., CHEN C. S., REYNOLDS K., HE J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **International Journal of Obesity** v. 37, p. 569-7, 2008.

KESLEY J. L. Breast cancer epidemiology: Summary and future directions. **Epidemiologic Reviews** v. 15, n. 1, p. 256-63, 1993.

KEY T. J., APPLEBY D. N., REAVENS G. K., RODDAM A., ONGAN J. F., LONGCOPE C. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopause women. **Journal of National Cancer Institute** v. 95, n. 16, p. 1218-1226, 2003

KILBOURN K. M., BORGAI N., DURNING P.E., DEROCHE K. MADORES. ZABORA J. Validaty of the Psycho-Oncology Screening Tool (POST). **Journal of Psychosocial Oncology** v. 29, n. 5, p. 475-498, 2011

K LI J. J., SAINT-LOUISE J., FINKERLSTEIN D. M., YU K. D., CHEN W. Q., SHAO Z. M., GOSS P. E. Breast Cancer in China. **Lancet Oncology** v. 15, p. e279-289, 2014.

MAJED B., MOREOU T., SENAUCI K., SALMON R.J., FORQUET A., ASSELAIN B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? **Breast Cancer Research** v.111, p. 329-342, 2008.

MAKDEOL A. H., MARKES I. S., STROUP D. P., GERBERDIN J. A. Actual causes of death in the United States, 2000. **Journal of American Medical Association** v.291, n. 10,p. 1238-1245, 2004

MARK G., KRIS S. I., BENOWITZ S. A., DILLER L., GANZ P., KAHLENBERG M. S., et al. Clinical Cancer Advances 2010: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. **Journal of Clinical Oncology** v. 28, p. 5327-5347, 2010.

MELINA A., PANDEYA N., BYMES G., RENEHAM A. G., STEVENS G. A., EZZATI M., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **Lancet Oncology** v.16, p. 36-46, 2015.

MENDONÇA G. A. S., SILVA A. M., CAULA W. M. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública** v. 20, n. 5, p.1232-1239, 2004.

METZGER-FILHO O., TUTT A., AZAMBUJA E., SAININI K.S., VIALE G., LOI S. et al. Dissecting the heterogeneity of triple negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology** v. 30, n. 15, p. 1879-1887, 2012.

NCCN-National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 3.2015 Breast Cancer. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast. Acessado em: 14 nov. 2015

MORAES A B, ZANINI R. R., TURCHIELLO M. S., RIBOLDI J., MEDEIROS L R. Estudos de sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Caderno de Saúde Pública** v. 22, n. 10, p. 2219-2228, 2006.

NG M., FLEMING T., ROBINSON M. et al. Global, national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet** v.384, p 766-781, 2014.

OPAS Organização Pan-Americana de Saúde 2015. Unidade técnica - doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=569:-conceito&catid=901:bra-03-a-doencas-nao-transmissiveis&Itemid=539 Acessado em 01 nov. 2015

PAJARES B., PÓLLAN M., MARTIN M., MACKAY J. R., LLUCH A, GAVILA J., et al. Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. **Breast Cancer Research** v. 15, n. R105, p. 1-14, 2013.

PICCART-GEGJART M. J., PROCTER M., LEYLAND-JONES B.E., GOLDBIRSCHE A., UNTCH M., SMITH I., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine** v. 353, n. 16, p. 1659-1672, 2005

PROTANI M., CORRY M., MARTINS J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research Treatment** v. 123, p. 627-635, 2010.

RAKHAN E. A., EL-SAYED M. E., LEE A. H., ELSTON C W, GRAINGE M. J., HODI Z., et al. . Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. **Journal of Clinical Oncology** v. 26, p. 3153, 2008

RENEHAN A. G., TYSON M., EGGER M., HELLER R.F., ZWAHLEN M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet** v. 371, p. 569-78, 2006.

ROCKHILL B. et al. Summary attributable fraction and breast cancer risk factors. **American Journal of Epidemiology** v. 143, p. S58,1996.

SAMPAIO H. A. C., OLIVEIRA N. M., SABRY M. O. D., CARIOCA A. A. F.,PINHEIROS L.G. P.P. Influência do Tipo de Terapia Antineoplásica sobre Marcadores Antropométricos e Dietéticos em mulheres Portadoras de Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia** v. 58, n. 2, p. 223-230, 2012.

SANKARANARAYANAN R., SWAMINATHAN R., BRENNER H. et al. Cancer survival in Africa, Asia and Central America: a populational-based study. **Lancet Oncology** v. 11, p. 165-73, 2010.

SEER.Cancer Statistics. Stat Fact Sheels: Female Breast Cancer. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acessado em: 20 ago. 2015.

SHEPERED F. A., RODRIGUES J. P., CIULEAUNU T. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. **New England Journal of Medicine** v. 353, p. 133-144, 2005

SIEGEL R., ZOU Z.M. A., JEMAL A. Cancer Statistic, 2014. **CA: A Cancer Journal of Clinicians** v. 64, p 9-12, 2014.

STEVENS G. A., SINGH G. M., LU Y., DANAEI G., LIN J. K., FINUCANE M.M., et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalence. **Population Health Metrics** v. 10, p. 22, 2012.

STEWART B. W., WILD C.P. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acessado em: 17 jun. 2015.

STURM R, RUOPENG A. Obesity and Economic Enviroments. **CA: Cancer Journal of Clinicians** v. 64, p. 337-350, 2014.

SWINBURN B., EGGER G., ROZA F. Dissecting Obesogenic Environments: The Development and Application of a Framework for Identifying and Prioritizing Environmental Interventions for Obesity. **Preventive Medicine** v.29, n. 6, p. 563-570, 1999.

URSIN G., LANGECKER M. P., HAIL R. W., GEENLAND S. A meta-analyses of body mass index and risk of premenopause breast cancer. **Epidemiology** v. 6, n. 2, p. 137-141, 1995

VAN DEN BRANDT P. A., SPIEGELMAN D., YAUN S. S., ADAMI H. O., BEESON L., FOLSOM A. R., et al. Pooled analysis of perspective choort on height, weight, and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology** v. 152, n. 6, pg. 514-526, 2000.

VAN GEMERT W. A. M., SCHUIT A. J., VAN DER PALEN J., MAY A.M., IESTRA J. A., WITTINK H., et al. Effect weight loss with or without exercise, on body composition and sex hormones in postmenopausal women: the SHAPE-2 trial. **Breast Cancer Research** v. 17, p. 120-132, 2015.

VIGITEL Brasil 2014. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônica por inquérito telefônico. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf> acessado em: jun. 2015.

VAN'TVEER L. J., DAE H., VAN DE VIVER M. J., D HE Y., HART A. A. M., MAO M., et al. Gene expression Profilin predicts clinical outcome of breast cancer. **Nature** v. 415, p. 530-536, 2002.

WATERS W. E. Globalization, socioeconomic restructuring, and community health. **Journal of Community Health** v. 26, n. 2, p. 79-92, 2011.

WIDSCHENDTER P., FRIEDL T. W. P., SCHWENTNER L., DeGREGORIO N., JAEGER B., SCHRAMM A., et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS trial. **Breast Cancer Research** v. 17, p. 129-139, 2015.

WHO (World Health Organization) 2002. Burden of Cancer.in National Cancer Control Programs. Policies and Managerial guidelines.Geneva 2002, pg 17-21.

WHO (World Health Organization) 2006. Global database on body mass index (In Edition 2008)
Disponível em: www.who.int/bmi. Acessado em: 14 mar. 2015

WHO (World Health Organization) 2014. Global Status Report on noncommunicable disease 2014.
Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf.
Acessado em: 10 set. 2015.

WHO (World Health Organization) 2015. Cancer fact sheet no 297. Update February 2015.
Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acessado em: 14 nov. 2015.

WHO (World Health Organization) 2016. Fact file. 10 facts on cancer. Disponível em:
<http://www.who.int/features/factfiles/cancer/facts/en/index7.html> Acessado em: 28 ago. 2016.

World Cancer Research Fund International (WCRFI). Cancer Prevention & survival Summary of global evidences on diet, weight, physical activity& what increase or decrease your risk of cancer setembro 2015 edition. Disponível em: <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports/summary-global-evidence-cancer>. Acessado em 14 nov. 2015

ZUMOF B. Does postmenopausal estrogen administration increase the risk of breast cancer? Contributions of animal, biochemical and clinical investigative studies to resolution of the controversy. **Proceeding of the Society Experimental Biology and Medicine** v.217, n. 1, p.30-37, 1998.