

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DO CÂNCER DE MAMA ASSOCIADAS À OBESIDADE

NADJARA MARCIELE DO NASCIMENTO SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente em Oncologia em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Victor Piana de Andrade

São Paulo

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Silva, Nadjara Marciele do Nascimento

Características clínico-patológicas do câncer de mama associadas à obesidade / Nadjara Marciele do Nascimento Silva – São Paulo 2017.

78p.

Dissertação(Mestrado)-Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Victor Piana de Andrade

Descritores: 1. Neoplasias da Mama/Breast Neoplasms. 2. Obesidade/Obesity. 3. Índice de Massa Corporal/Body Mass Index. 4. Sobrevida/Survivorship (Public Health). 5. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Deus pelo dom da vida e pelas bênçãos recebidas.

Aos meus pais Pedro e Neli pelo carinho, atenção, dedicação e incentivo a busca dos meus ideais.

Ao meu irmão Nadjakson Maciel, que a nossa irmandade esteja sempre baseada no respeito e amor recíproco.

Ao meu orientador Dr. Victor Piana de Andrade, pelos ensinamentos, seriedade, atenção, orientação e acompanhamento durante todo esse estudo. A minha eterna gratidão e o meu muito obrigada!

Ao meu noivo e amigo Fábio Medeiros de Azevêdo, presente desde o início dessa jornada, compreendendo os momentos de ausência e me encorajando a ultrapassar cada obstáculo, e que hoje divide comigo esse momento de felicidade e crescimento profissional. Muito Obrigada!

Aos professores, mestres e doutores por todo aprendizado repassado em suas disciplinas.

E a todos que de forma direta e indireta se fizeram presentes nessa caminhada.

RESUMO

Silva NMN. **Características clínico-patológicas do câncer de mama associadas à obesidade**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC].

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres em todo o mundo, sendo superado apenas pelo câncer de pele não melanoma. Essa neoplasia maligna é considerada a principal causa de óbitos em mulheres em nível mundial. O câncer de mama tem associação com a obesidade em mulheres na pós-menopausa. Pacientes obesas com câncer de mama apresentam índices mais elevados de recorrência local e metástases à distância, além de mortalidade câncer-específica 2,5 vezes maior do que pacientes sem sobrepeso. **OBJETIVO:** Identificar o perfil clínico-patológico das mulheres diagnosticadas com câncer de mama no A.C.Camargo Cancer Center no período compreendido entre os anos de 2007 a 2010, enfatizando as diferenças clínico-patológicas das neoplasias em pacientes obesas e não obesas. **MATERIAL E METODOS:** Trata-se de estudo retrospectivo observacional do tipo prevalência. Foram incluídas 1406 pacientes com diagnóstico de câncer de mama no A.C.Camargo Cancer Center. A avaliação clínica foi realizada a partir da análise dos prontuários do A.C.Camargo Cancer Center, considerando-se características clínicas como idade e status menopausal, classificando as pacientes em pré e pós-menopausa, e Índice de Massa Corporal (IMC), classificando-as em obesas ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) e não obesas ($IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$). As características tumorais consideradas foram tipo histológico, perfil imunohistoquímico para expressão de biomarcadores, estadiamento ao diagnóstico, resposta ao tratamento, sobrevida global e sobrevida livre de doença. Foram realizadas análises estatísticas entre as características clínico-patológicas das neoplasias das pacientes obesas e não obesas, avaliando as possíveis

diferenças estatisticamente significantes entre as pacientes obesas e não obesas. Para tal, foi usado o software IBM SPSS, versão 20. **RESULTADOS:** O câncer de mama foi mais frequente em pacientes com o IMC menor que 30. Entre as pacientes obesas a maioria encontrava-se na pós-menopausa e com faixa etária entre 40 a 60 anos. O carcinoma ductal invasivo foi o tipo histológico mais frequente entre as pacientes obesas, com grau tumoral II, diagnosticados em estadio I, sendo mais frequentes os tumores positivos para receptores tumorais e não amplificados para HER2. Na pré-menopausa pacientes obesas não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação as pacientes não obesas quando levamos em conta a sobrevida global. Já na pós-menopausa, pacientes obesas apresentaram pior sobrevida global em relação as pacientes não obesas, com significância estatística. Considerando o estadiamento tumoral, houve diferença estatística apenas em tumores em estadio I de mulheres na pós-menopausa, com pacientes obesas apresentando pior sobrevida (HR = 3,137; p = 0,026; IC: 95% 1,87-9,053). Não houve associação estatisticamente significativa entre a obesidade e sobrevida livre de doença. **CONCLUSÕES:** As características clinico-patológicas dos tumores das pacientes obesas foram semelhantes àquelas dos tumores das pacientes não obesas, em relação a maior frequência da faixa etária, status menopausal, tipo histológico, grau tumoral, estadiamento ao diagnóstico e perfil de expressão dos biomarcadores. Considerando a sobrevida global, pacientes obesas na pós-menopausa apresentaram pior sobrevivência em relação as pacientes não obesas. Pacientes obesas na pós-menopausa tiveram pior sobrevida global em relação as pacientes não obesas apenas para tumores em estadio I. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida livre de doença entre as pacientes obesas e não obesas.

SUMMARY

Silva NMN. **[Clinical-pathological features of breast cancer associated with obesity]**. São Paulo; 2017. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente em Parceria com a Associação Matogrossense de Combate ao Câncer AMCC].

Breast cancer is the second most common type of cancer among women worldwide, being outdone only by non-melanoma skin cancer. This malignant neoplasm is considered the main cause of death in women worldwide. Breast cancer is associated with obesity in postmenopausal women. Obese patients with breast cancer have higher local recurrence and distant metastases rates, as well as cancer-specific mortality 2.5 times higher than patients without overweight. **OBJECTIVE:** To identify the women's clinical-pathological profile diagnosed with breast cancer between 2007 and 2010 at the A.C.Camargo Cancer Center, emphasizing the clinical-pathological differences of neoplasms in obese and non-obese patients. **MATERIAL AND METHODS:** This is a retrospective observational study of the prevalence type. A total of 1406 patients diagnosed with breast cancer at the A.C.Camargo Cancer Center were included. The clinical evaluation was based on the analysis of the medical records of the A.C.Camargo Cancer Center, considering the clinical characteristics age and menopausal status, classifying patients in pre and post menopause, and obese ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) or non-obese ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) according to their Body Mass Index (BMI). The tumor characteristics considered were histological type, immunohistochemical profile for expression of biomarkers, staging at diagnosis, response to treatment, overall and disease-free survival. Statistical analyzes were performed between the clinical and pathological characteristics of the neoplasms of obese and non-obese patients, evaluating the possible statistically significant differences between obese and non-obese patients. For this, the IBM SSPS version 20 software was used.

RESULTS: Breast cancer was more frequent in patients with a BMI < 30 kg/m². Among obese patients, most were postmenopausal and aged between 40 and 60 years old. The most frequent histological type of the tumors of the obese patients was invasive ductal carcinoma, histological grade II, diagnosed in stage I, positive to hormonal receptors and non-amplified HER2. In premenopausal patients, overall survival was not statistically significant between obese and non-obese patients. In the postmenopausal women, obese patients presented worse overall survival in relation to non-obese patients, with statistical significance. Considering tumor staging, there was a statistical difference only in stage I tumors of postmenopausal women, with obese patients presenting worse survival (HR = 3.137, p = 0.026, CI 95% 1.87-9.053). There was no statistically significant association between obesity and disease-free survival. **CONCLUSIONS:** The clinical and pathological characteristics of the tumors of obese patients were similar to those of non-obese patients, in relation to age, menopausal status, histological type, tumor grade, staging at diagnosis and expression of biomarkers. Considering the overall survival, obese postmenopausal patients presented worse survival compared to non-obese patients. Postmenopausal obese patients had worse overall survival compared to non-obese patients only for stage I tumors. There was no statistically significant difference between disease-free survival between obese and non-obese patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estimativa da incidência de câncer de mama feminina entre os países do globo por 100.000 mulheres, para o ano de 2012.....	2
Figura 2	Taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama nos EUA, nos anos de 1975 à 2013, ajustadas por idade, no sexo feminino, por 100.000 mulheres.....	3
Figura 3	Segundo a unidade de federação, o mapa mostra a representação espacial das taxas brutas de incidência do câncer de mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014.....	4
Figura 4	Estimativa global da taxa de mortalidade por câncer de mama feminina, por 100.000 mulheres, para o ano de 2012.....	5
Figura 5	Tendência de mortalidade por câncer de mama feminina em países citados, por 100.000 mulheres, ajustada por idade, entre os anos de 1975 e 2010, em países selecionados.....	6
Figura 6	Representação esquemática dos potenciais fatores de associação entre obesidade e câncer.....	21
Figura 7	Curvas de sobrevida global correlacionando os diferentes níveis de obesidade e status menopausal.....	34
Figura 8	Curvas de sobrevida global correlacionando obesidade e status menopausal em diferentes estádios tumorais.....	37
Figura 9	Curvas de sobrevida global e câncer-específica para mulheres magras, com sobrepeso e obesidade.....	39

Figura 10	Evolução do excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$) na população brasileira nos últimos 10 anos.....	40
Figura 11	Prevalência do excesso de peso na população das capitais brasileiras.....	41
Figura 12	Curvas de sobrevida global das pacientes com diferentes níveis de obesidade na pré-menopausa.....	56
Figura 13	Curvas de sobrevida global das pacientes com diferentes níveis de obesidade na pós-menopausa.....	56
Figura 14	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio I, na pré-menopausa.....	59
Figura 15	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio I, na pós-menopausa.....	59
Figura 16	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio II, na pré-menopausa.....	60
Figura 17	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio II, na pós-menopausa.....	60
Figura 18	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio III, na pré-menopausa.....	61
Figura 19	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio III, na pós-menopausa.....	61
Figura 20	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estágio IV, na pré-menopausa.....	62

Figura 21	Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio IV, na pré-menopausa.....	62
Figura 22	Curvas de sobrevida global e câncer-específica para mulheres magras, com sobrepeso e obesidade.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tendências de mortalidade por câncer de mama em mulheres, entre os anos de 1980 e 2009, no Brasil e em suas macrorregiões.....	8
Tabela 2	Características clínicas das pacientes incluídas no estudo.....	31
Tabela 3	Características histopatológicas e imunohistoquímicas das neoplasias das 1406 pacientes selecionadas para o estudo....	43
Tabela 4	Estudos de outros autores revelando a prevalência dos diferentes graus histológicos (SBR) do câncer de mama.....	45
Tabela 5	Características clínico-patológicas das pacientes obesas e não obesas.....	49
Tabela 6	Modalidades de tratamento adicionais à cirurgia das pacientes selecionadas.....	54
Tabela 7	Distribuição das pacientes pelas co-variáveis sociodemográficas e clínicas, segundo recidiva da doença.....	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AEM	Autoexame das mamas
ECM	Exame clínico das mamas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do câncer
RR	Risco relativo
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SM	Síndrome metabólica
RH	Receptores hormonais
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do Câncer de Mama.....	1
1.1.1	Incidência do câncer de mama.....	1
1.1.1.1	Taxa de mortalidade para o câncer de mama.....	4
1.1.1.2	Fatores de risco para o câncer de mama.....	10
1.1.1.3	Rastreamento e diagnóstico do câncer de mama	11
1.1.1.4	Classificação histológica e estadiamento do câncer de mama	13
1.1.1.5	Tratamento do câncer de mama	14
2	OBESIDADE	16
2.1	Definição e Classificação da Obesidade pelo IMC	16
2.2.1	Associação obesidade x câncer	17
2.2.2	Obesidade e câncer de mama.....	21
3	JUSTIFICATIVA.....	24
4	OBJETIVOS	25
4.1	Objetivos Geral.....	25
4.2	Objetivos Específicos	25
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
5.1	Tipo de Estudo	26
5.2	Coleta de Dados	26
5.3	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	26
5.4	Critérios de Inclusão.....	27
5.5	Critérios de Exclusão.....	27
5.6	Variáveis Coletadas.....	28
5.7	Análise Estatística	28

6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
7	CONCLUSÃO	68
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

ANEXOS

Anexo 1 Estadiamento do câncer de mama

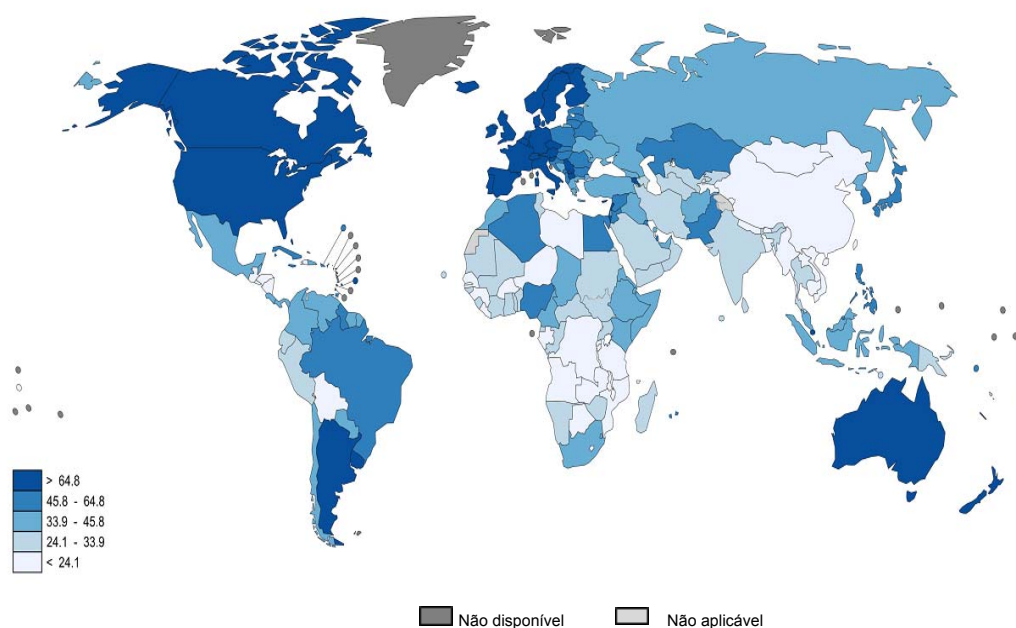
Anexo 2 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

1.1.1 Incidência do Câncer de Mama

A neoplasia maligna da mama é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres em todo o mundo, sendo superado apenas pelo câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% do total de todos os casos de câncer identificados em mulheres. A sua incidência para o ano de 2012 foi de aproximadamente 1,67 milhões de novos casos em países desenvolvidos e em desenvolvimento. As taxas de incidência nesses países apresentaram-se variáveis entre as regiões do mundo, sendo maior na Europa Ocidental (96/100 mil) e menor na África Central e na Ásia Oriental (27/100 mil) (Ministério da Saúde 2014a). O mapa da Figura 1 revela a distribuição dos casos de câncer de mama ao redor do mundo e mostra a diferença na taxa de incidência entre os países do globo, sendo observadas as maiores incidências em países desenvolvidos.

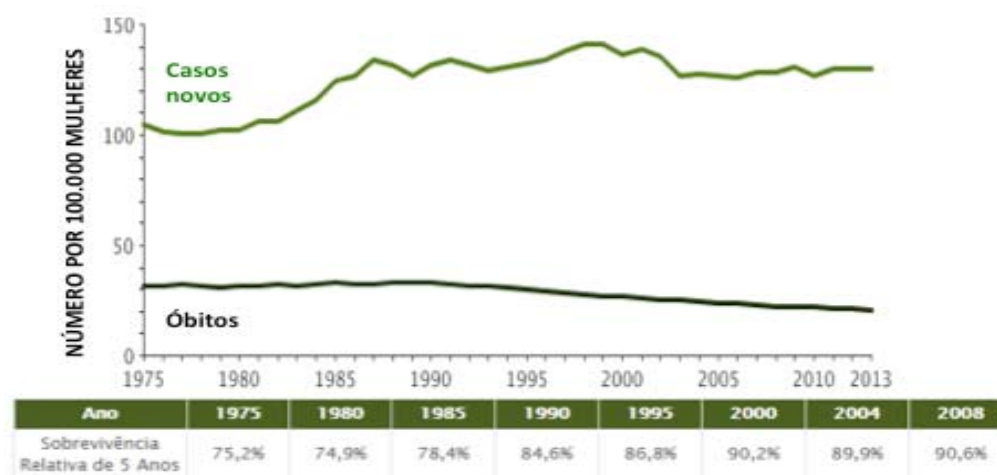


Fonte: International Agency for Research on Cancer-IARC (2012)

Figura 1 – Estimativa da incidência de câncer de mama feminina entre os países do globo por 100.000 mulheres, para o ano de 2012.

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), os tipos de câncer mais incidentes em todo o mundo foram: pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão), sendo os mais diagnosticados em mulheres: mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%). Já na América Latina e no Caribe, estimaram-se 1,1 milhão de casos novos de câncer, sendo o de mama o mais incidente entre as mulheres (152 mil) casos (Ministério da Saúde 2016).

A Figura 2 mostra a evolução das taxas de incidência e de mortalidade por câncer de mama em mulheres, nos Estados Unidos, entre os anos de 1975 e 2013.



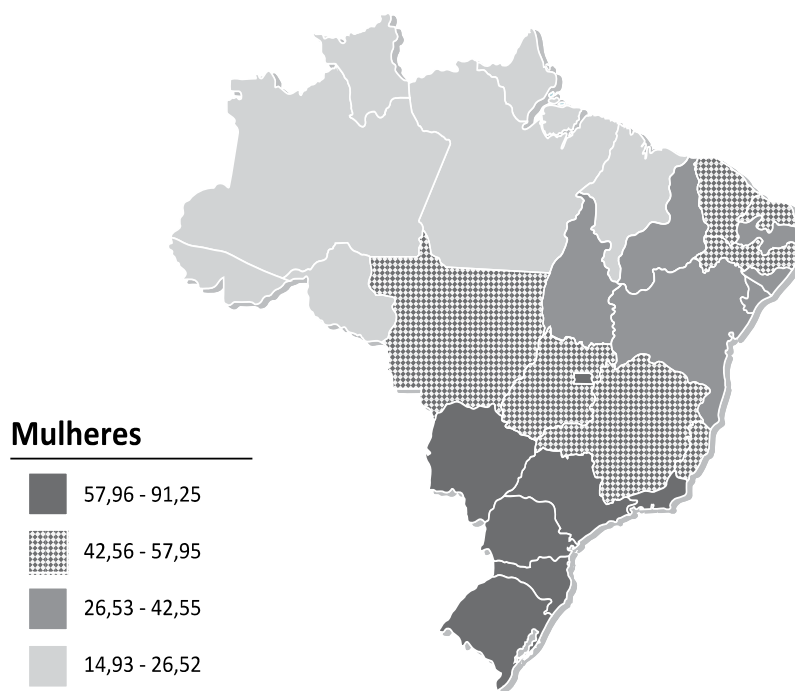
Fonte: Adaptado National Cancer Institute-NCI (2017).

Figura 2 - Taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama nos EUA, nos anos de 1975 à 2013, ajustadas por idade, no sexo feminino, por 100.000 mulheres.

Estudos apontam que a melhoria na urbanização e a qualidade e adoção de novos hábitos de vida influenciou a crescente incidência de câncer de mama em países de alta e baixa renda (CECILIO et al. 2015). No Brasil, o número de casos novos dessa neoplasia foi de 57.120 no ano de 2014, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais comum no sexo feminino nas regiões Sudeste (71,18/ 100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (36,74/ 100 mil). Na região Norte, essa patologia aparece como o segundo tumor mais incidente (21,29/ 100 mil), ficando atrás apenas do câncer de colo de útero (Ministério da Saúde 2014b).

Já nos Estados brasileiros, essa neoplasia maligna é superada pelo câncer de colo uterino, considerando-se as taxas brutas de incidência, nos

Estados do Acre, Amazonas, Roraima, Amapá, Tocantins e Maranhão. Nos demais Estados, o câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre as mulheres (Ministério da Saúde 2014a). A Figura 3, apresenta o mapa de incidência do câncer de mama em mulheres brasileiras.



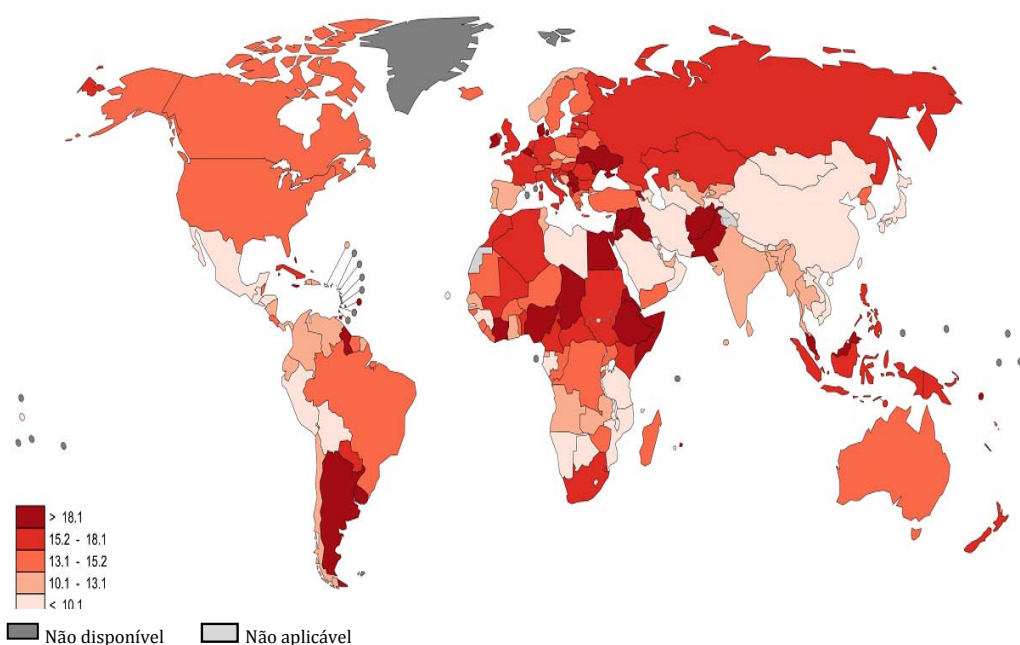
Fonte: Ministério da Saúde (2016).

Figura 3 – Representação espacial das taxas brutas de incidência do cancer de mama feminina, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação.

1.1.1.1 Taxa de mortalidade para o câncer de mama

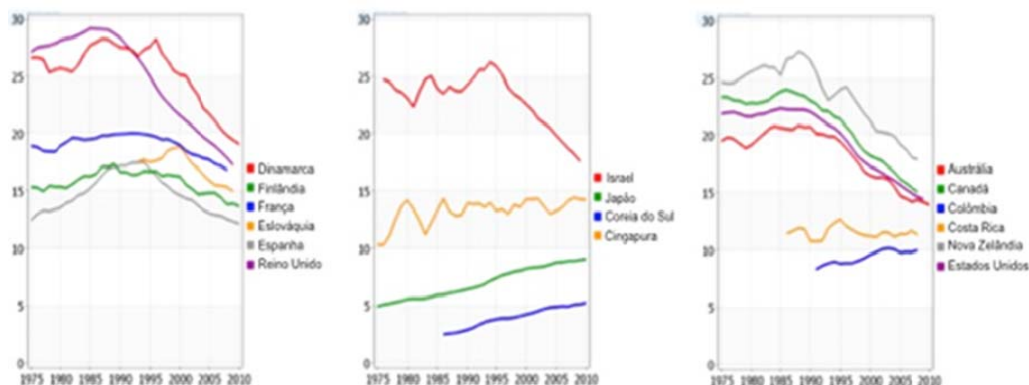
O câncer de mama é considerado a principal causa de óbitos em mulheres em nível mundial. Em 2012, foram previstas aproximadamente 522 mil mortes por esse tipo de neoplasia. Essas mortes foram estimadas em 15% do total de óbitos diagnosticados no sexo feminino pela patologia, visto que 34% dos casos novos são encontrados na Europa e na América do

Norte. Em países com alta renda, essa patologia é classificada como a segunda causa de mortalidade entre as neoplasias no sexo feminino, perdendo apenas para as neoplasias pulmonares, e a maior causa de mortes por neoplasia em países de renda média (Ministério da Saúde 2015). A Figura 4 revela a taxa de mortalidade por câncer de mama em todo o mundo.



Fonte: IARC (2012)

Figura 4 - Estimativa global da taxa de mortalidade por câncer de mama feminina, por 100.000 mulheres, para o ano de 2012.



Fonte: IARC (2012)

Figura 5 - Tendência de mortalidade por câncer de mama feminina em países acima citados, por 100.000 mulheres, ajustada por idade, entre os anos de 1975 e 2010, em países selecionados.

A Figura 5 apresenta a evolução temporal da tendência de mortalidade em países em todo o mundo, ao longo de 35 anos, ajustadas por idade.

No decorrer dos últimos 30 anos, houve um aumento na taxa de mortalidade em mulheres por câncer de mama no Brasil. A taxa padronizada do número de óbitos para o país em 1980 era de 9,20 por 100.000 mulheres, e em 2009 11,3 por 100.000 mil mulheres. Entre os anos 1980 a 2009, houve um aumento anual de 1,6 na taxa de mortalidade por câncer de mama. Entretanto, a partir de 1994 em diante houve uma estabilização no número de óbitos por essa neoplasia e o crescimento anual do número de mortes pela patologia passou a ser 0,4%. Isso é reflexo do avanço no tratamento do câncer de mama e da disponibilidade de programas de rastreio da patologia, como a mamografia, havendo assim um maior acesso

da população à detecção precoce desse tipo câncer a partir desse período (FREITAS-JUNIOR et al. 2012).

Em algumas regiões brasileiras, o número de óbitos apresenta-se elevado, como no Sudeste (16,9%) e Centro-Oeste (16,6%), seguidos pelos Sul (15,3%) e Nordeste (14,9). Apenas na região Norte a taxa de mortalidade por esse tipo de câncer ocupou o segundo lugar (12,9%) (Ministério da Saúde 2014a).

Considerando as macrorregiões brasileiras, é possível identificar um declínio na taxa de mortalidade no Sudeste (1,9% desde 1999), Sul (0,8% desde 1993), e Centro Oeste (11%) nos últimos 4 anos. Em contrapartida, houve uma elevação nas taxas de mortalidade na região Norte (com um aumento anual de 2,4%) e Nordeste (5,3%), sendo esta última considerada a região com um maior número de óbitos entre os anos 2000 a 2009. Essa discrepância nas regiões do país se deu devido a uma maior exposição a fatores de risco, desigualdades sócio-econômicas, acesso aos centros especializados no tratamento do câncer de mama e à migração dos pacientes das áreas em que o acesso à saúde é deficiente para áreas de acesso mais fácil (FREITAS-JUNIOR et al. 2012).

A Tabela 1 representa a tendência de óbitos por câncer de mama em mulheres no Brasil e em suas macrorregiões, entre os anos de 1980 a 2009.

Tabela 1 - Tendências de mortalidade por câncer de mama em mulheres, entre os anos de 1980 e 2009, no Brasil e em suas macrorregiões.

Brasil e suas macrorregiões	Tendência 1						Tendência 2					
	Período		Taxa de Mortalidade				Período		Taxa de Mortalidade			
	Inicial	Final	Inicial	Final	APC	IC95%;p	Inicial	Final	Inicial	Final	APC	IC95%;p
Brasil	1980	1994	9,2	11,7	1,6*	(1,1-2,1;p<0,01)	1994	2009	11,7	11,3	0,4	(-0,1-0,8;p=0,08)
Sul	1980	1994	10,9	11,4	2,2*	(1,5-3,0;p<0,01)	1994	2009	14,4	12,7	0,3	(-1,0-0,3;p=0,31)
Sudeste	1980	1997	12,3	14,6	1,2*	(0,8-1,6;p<0,01)	1997	2009	14,6	12,6	0,9	(-1,6-0,2;p<0,01)
Centro-Oeste	1980	2009	5,3	10,4	1,9*	(1,5-2,4;p<0,01)						
Norte	1980	2009	4,1	6,6	2,4*	(1,9-3,0;p<0,01)						
Nordeste	1980	2000	4,2	6,1	2,1*	(1,7-2,5;p<0,01)	2000	2009	6,1	9,0	5,3	(3,9-6,7;p<0,01)

Fonte: FREITAS-JUNIOR et al. (2012).

Outro fator a ser considerado referente à taxa de mortalidade por câncer de mama em mulheres no Brasil é a disparidade entre as áreas urbanas e rurais do país. O número de óbitos é quase vinte vezes menor em centros urbanos da região Sul do Brasil que as dos centros urbanos da região Norte, devido às diferenças sócio-econômicas dessas regiões (GONZAGA et al. 2014).

As regiões em que a população tem melhores condições sócio-econômicas tem uma taxa de mortalidade por essa neoplasia mais baixa, em decorrência de uma maior disponibilidade de métodos diagnósticos e opções de assistência terapêutica da patologia. Outros possíveis motivos para a elevação do número de óbitos em mulheres das regiões menos favorecidas, como no caso das regiões Norte e Nordeste, além da exposição aos fatores de risco, é o diagnóstico da patologia em estágios avançados e à migração de pacientes de áreas em que a saúde é deficiente para outros estados com centros especializados no tratamento da patologia. Na maior parte dos estados do país, a taxa de mortalidade apresenta-se três vezes mais baixa em centros rurais em relação aos centros urbanos devido à menor exposição a fatores de risco pelas mulheres que residem nessas áreas, como a multiparidade, amamentação e menarca precoce (GONZAGA et al. 2014).

As maiores taxas de sobrevida observadas em países desenvolvidos se devem fundamentalmente ao maior acesso da população ao tratamento e ao diagnóstico precoce e à diminuição do uso de terapia hormonal na menopausa (GONZAGA et al. 2014). A sobrevida em países desenvolvidos

vem se elevando nas últimas décadas. No período compreendido entre 2005 a 2009, a sobrevida atingiu 85% em 5 anos. Em contrapartida, em países como a Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%) a sobrevida é menor que 70% em 5 anos. Já em países na América do Sul, especialmente no Brasil, no período de 1995 a 1999 e 2005 a 2009, em 5 anos, houve uma elevação na taxa de sobrevida de 78% para 87% (Ministério da Saúde 2015).

1.1.1.2 Fatores de risco para o câncer de mama

Devido a uma maior exposição a fatores de risco durante toda a vida e às próprias mudanças biológicas no decorrer do tempo, a idade é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da patologia, especialmente em mulheres a partir dos 50 anos de idade. O estrogênio, hormônio sintetizado pelo próprio organismo e adquirido pelo uso de anticoncepcionais orais, a menarca precoce (primeira menstruação antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos), primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, o uso de contraceptivos orais e de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa elevam as chances de desenvolvimento da patologia (Ministério da Saúde 2015).

Ainda nesse prisma de abordagem, citamos o alcoolismo, o sobrepeso e a obesidade, e a exposição à radiação ionizante, encontradas na radioterapia e em exames de imagem como raios X, mamografia e tomografia computadorizada, sendo o risco diretamente proporcional a dose e a frequência. Os fatores genéticos e hereditários também estão entre os

fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer, como as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (Ministério da Saúde 2015).

1.1.1.3 Rastreamento e diagnóstico do câncer de mama

O rastreamento é realizado por meio de exames diagnósticos simples e normalmente de baixo custo em indivíduos saudáveis, que não apresentem sinais e/ou sintomas da patologia, com a intenção de detectar alguma patologia na sua fase assintomática, ou seja, pré-clínica. O rastreamento é denominado como populacional, quando uma dada população-alvo é convocada para a realização de algum exame de rastreamento numa frequência regular, ou oportunístico, quando não há um convite à população-alvo, ou seja, o paciente procura o serviço de saúde para outra finalidade, como por exemplo uma consulta médica, e aproveita-se o momento para a solicitação de exames com a finalidade de rastreamento (Ministério da Saúde 2015).

Classifica-se a população-alvo de rastreamento em população com risco padrão para desenvolvimento de uma patologia, e a população de alto risco de desenvolver a mesma doença. No caso da neoplasia maligna da mama, a população de risco padrão é composta por mulheres assintomáticas da mesma faixa etária, sendo considerados como parâmetros avaliadores para estratégias de rastreamento apenas a idade e o sexo. Já a população de alto risco para desenvolvimento do câncer de mama é composta por indivíduos que estão expostos a inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento dessa patologia, dando início ao rastreamento

com exames diagnósticos mais precocemente, se comparado ao rastreamento da população de risco padrão (Ministério da Saúde 2015).

Os principais métodos empregados para o rastreamento do câncer de mama são: o auto-exame das mamas (AEM), realizado pela própria mulher, porém sem evidências científicas que comprovem a sua eficácia; o exame clínico das mamas (ECM), realizado por um profissional de saúde em mulheres assintomáticas, na faixa etária de 40 a 49 anos de idade, podendo ser utilizado anualmente tanto para a detecção quanto para o diagnóstico. Alguns autores referem que o ECM é uma boa opção se comparado com a mamografia para fins de rastreamento, pois é possível a detecção precoce de lesões palpáveis, diminuindo o estágio da neoplasia maligna no ato do diagnóstico (down-staging). Mesmo assim, não existe um consenso na literatura (SILVA e RIUL 2011; Ministério da Saúde 2015).

A partir de 2004, a mamografia passou a ser preconizada no Brasil, pelo Ministério da Saúde, em mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos de idade, a cada dois anos, como estratégia de rastreamento do câncer de mama. A eficácia desse exame no sexo feminino com idade entre 40 e 49 anos e com idade acima de 70 anos ainda é questionada mundialmente. A periodicidade e a faixa etária preconizada para esse tipo de teste ainda é discutida pelo mundo, não existindo um consenso na literatura. Pesquisas apontam como pontos negativos do rastreamento o sobrediagnóstico (*overdiagnosis*) a ocorrência de resultados falso-positivos e a realização desnecessária de exames e métodos adicionais, apontando mais danos do que benefícios a mulher. A ressonância magnética e a ultrassonografia não

são recomendadas para serem realizadas de forma rotineira, mas em algumas situações específicas (Ministério da Saúde 2015).

1.1.1.4 Classificação histológica e estadiamento do câncer de mama

A classificação dos tumores pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de fundamental importância para a oncologia atual. Através dessa classificação é fornecido um guia que permite aos patologistas e oncologistas um possível diagnóstico e prognóstico da patologia. Em 2012 foi realizada uma atualização do livro “Classificação de Tumores da Mama da Organização Mundial da Saúde”, havendo a introdução de vários tipos histológicos tumorais, e também reforçando a importância dos três biomarcadores, os receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e HER2, e a sua análise de rotina, sendo um consenso para todos os casos acometidos por essa neoplasia (GOBBI 2012).

Já o estadiamento de tumores da mama conhecido mundialmente é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), que objetiva categorizar o câncer de mama segundo a sua extensão locorregional e à distância, identificando o tipo de tumor (T), metástase linfonodal (N), e metástase à distância (M). O estadiamento patológico (p) ocorre após o procedimento cirúrgico, e encontra-se detalhado no Anexo 1 (Ministério da Saúde 2014b).

1.1.1.5 Tratamento do câncer de mama

A conduta terapêutica realizada pelo médico oncologista ao paciente oncológico depende do estadiamento do tumor e de suas características biológicas, além da idade, status menopausal, comorbidades e preferências da paciente. Quando a neoplasia maligna da mama é diagnosticada em seu estágio inicial, o tratamento tem maiores chances de cura. Entretanto, quando existe metástase, o tratamento objetiva prolongar e melhorar a qualidade de vida (Ministério da Saúde 2014b).

Os tipos de tratamento para essa patologia são divididos em: tratamento local, compreendendo as modalidades de tratamento cirúrgico – realizado em pacientes que apresentaram tumores com estadio I e II, tais como a cirurgia conservadora, a mastectomia e reconstrução mamária, e a radioterapia, a qual pode ser indicada após a cirurgia, a depender do caso; e tratamento sistêmico, como quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. A indicação do tratamento sistêmico vai depender de uma série de fatores relacionados à neoplasia, tais como o risco de recorrência, comprometimento linfonodal, tamanho e grau de diferenciação, além da idade e *status* clínico da paciente (Ministério da Saúde 2014b).

A hormonioterapia pode ser empregada pesquisando a expressão dos receptores de estrogênio e progesterona na neoplasia. A terapia biológica anti-HER-2 é indicada se constatada amplificação do gene HER-2 pela neoplasia. A quimioterapia é indicada fundamentalmente para tumores maiores e/ou com metástase linfonodal, ou seja, em estadio III, ainda podendo ser utilizada em tumores com estadiamento I ou II dependendo do

risco de recorrência da neoplasia, considerando-se tamanho tumoral, status linfonodal, grau tumoral, invasão vascular e linfática e expressão de biomarcadores. A quimioterapia também pode ser empregada antes do tratamento cirúrgico para tumores de grandes dimensões. Se a resposta ao tratamento for satisfatória, dá-se seguimento com o tratamento local, como a cirurgia e radioterapia. Para os tumores em estadio IV, o tratamento é sistêmico, dando importância também à minimização dos efeitos colaterais causados pelo tratamento (Ministério da Saúde 2014b).

Deve ser considerado para a indicação do tratamento do paciente o estadiamento (TNM), laudo histopatológico, o resultado do exame de imunohistoquímica (IHQ), quadro clínico do paciente e tratamento local, se já realizado (Ministério da Saúde 2014b). As formas de tratamento combinadas podem ter o propósito curativo ou paliativo, porém, podem ser realizadas de forma isolada com a intenção paliativa. Há também a hormonioterapia, que é indicada para qualquer caso que apresente os receptores hormonais positivos (RH+) no exame de imunohistoquímica (IHQ). Pode receber a hormonioterapia adjuvante ou paliativa, aqueles casos que não apresente contraindicação absoluta. Quanto maior o escore de positividade na IHQ maior é o benefício da hormonioterapia. O exame de IHQ também avalia a expressão do receptor do factor de crescimento codificada pelo proto-oncogene HER2 de c- erbB2 (HER2 / Neu) (Ministério da Saúde 2014b).

2 OBESIDADE

2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE PELO IMC

Segundo o Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis, (2003), a obesidade é definida como uma doença crônica, multifatorial, envolvendo fatores sociais, comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos. O seu conceito refere-se ao acúmulo de gordura corporal decorrente de uma alimentação hipercalórica e ausência de atividade física.

Segundo as diretrizes da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), o sistema neuroendócrino participa da etiologia da obesidade, sendo que o sistema aferente abrange a leptina e outros sintomas de saciedade e apetite a curto prazo, e a unidade de processamento do sistema nervoso central e o sistema eferente, um complexo de apetite, saciedade, efetores autonômicos e termogênicos, resultando em estoque energético (GUEDES et al. 2009/2010).

Nas últimas décadas, a proporção de indivíduos com sobrepeso tem aumentado em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Na Europa, cerca de 50% dos homens e 35% das mulheres atingiram o sobrepeso ou obesidade. Nos Estados Unidos, a obesidade aumentou 61% entre 1991 e 2000, e atualmente, 35% dos adultos e 20% das crianças são obesas.

Estudos brasileiros mostram índices menores de obesidade em relação aos EUA e Europa, com cerca de 6% dos homens e 12,5% das mulheres na faixa de obesidade, mas este problema tem crescido junto com a melhoria dos padrões sócio-econômicos do país (FLEGAL et al. 2010; BIANCHINI et al. 2002). Estes índices estão intimamente relacionados com uma dieta hipercalórica, muito rica em carboidratos e lipídios, e ao estilo de vida urbano, que favorece o sedentarismo e o baixo gasto energético. A obesidade é um reconhecido fator de risco para as patologias cardiovasculares e o diabetes tipo II (DAY 2007).

A obesidade é avaliada objetivamente pelo Índice de Massa Corporal (IMC): $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura(m)}^2$. Indivíduos com $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ são considerados obesos; aqueles com IMC entre 25 e 30 kg/m^2 são considerados com sobrepeso, e os com IMC entre 18,5 e $24,9 \text{ kg/m}^2$ são considerados normais (DAY 2007).

2.2.1 Associação obesidade x câncer

Mais recentemente, a associação da obesidade com o desenvolvimento do câncer em diversos órgãos como endométrio, pâncreas, próstata, cólon e mama tem sido reportada de forma mais consistente. Em 1924, o ganhador do prêmio Nobel, Otto Heinrich Warburg, formulou a hipótese da conexão entre o metabolismo celular e o fenótipo maligno. Quase um século depois, as vias de sinalização que controlam o metabolismo e o câncer mostram suas inter-relações, e um conjunto de evidências estão se acumulando para provar que condições que causam

distúrbios do metabolismo, como o diabetes tipo II, aumentam o risco de câncer e influenciam negativamente o prognóstico dos pacientes (DAY 2007).

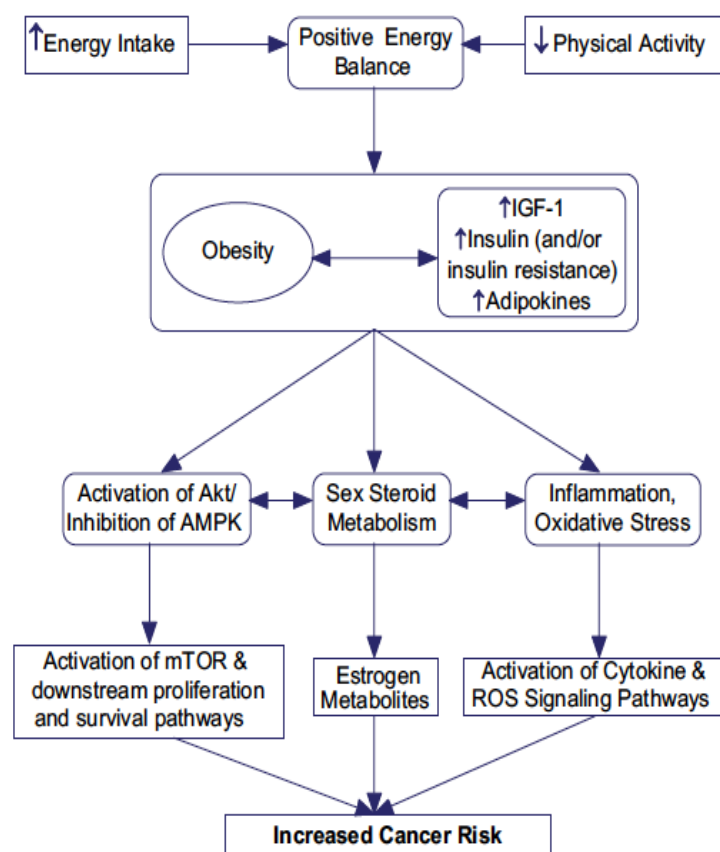
A maioria dos obesos possui concentração de gordura visceral e aumento dos níveis pressóricos e glicêmicos, constituindo o grupo de risco para a Síndrome Metabólica (SM). A SM é um conjunto de fatores de risco, incluindo o depósito de gordura preferencialmente abdominal/visceral, a resistência à insulina, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e aumento dos níveis séricos de citocinas/adipocinas (DAY 2007). Pacientes com SM estão sob risco aumentado para patologias como o *diabetes mellitus* tipo 2, aterosclerose, infarto e câncer, tornando-se um problema de saúde pública em todo o mundo e representando uma condição clínica comum em países com alta incidência de obesidade e dieta com padrão ocidental (ESPOSITO et al. 2012).

A SM está associada com o desenvolvimento de tumores hepáticos (Risco Relativo $RR=1.43$), colorretais ($RR=1.25$) e bexiga ($RR=1.10$) nos homens, e tumores do endométrio ($RR=1.61$), pâncreas ($RR=1.58$), câncer de mama na pós-menopausa ($RR=1.56$) e colorretais ($RR=1.34$) nas mulheres (ESPOSITO et al. 2012). O papel de cada componente ou combinação de componentes da SM no risco para desenvolvimento do câncer é incerto. (RUSSO et al. 2008). Ainda segundo RUSSO et al. (2008) o sobrepeso/obesidade estão relacionados a 15 a 30% das mortes por câncer.

O mecanismo pelo qual a SM altera o risco de câncer não é completamente conhecido, mas possivelmente relaciona-se a alterações no metabolismo de hormônios sexuais (andrógenos, progesterona e estrógenos), insulina e fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF1). Estes hormônios estão diretamente ligados a processos celulares como diferenciação, proliferação, apoptose e angiogênese (DICKSON et al. 1990). O aumento da gordura visceral leva à resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia, com maior síntese de IGF-1 e menor síntese hepática da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), deixando estes hormônios sexuais mais livres na sua forma bioativa na circulação (SIITERI 1987; PUGEAT et al. 1991). IGF-1 é o ligante que ativa o IGFR-1 da via PIK3-Akt com importante função na proliferação celular, e o aumento dos seus níveis séricos é um reconhecido marcador de risco para diversos tipos de tumores (POLLAK 2008; HURSTING et al. 2010).

Além da insulina, IGF-1 e hormônios sexuais, o soro dos obesos exibe níveis aumentados de adiponectina, leptina, VEGF (do inglês "vascular endothelial growth factor"), PAI-1 (do inglês "plasminogen activator inhibitor 1") e fatores pró-inflamatórios, todos relacionados com a carcinogênese ou com a transição epitélio-mesênquima no microambiente tumoral (HURSTING et al. 2010; DUNLAP et al. 2012). Quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maior o grau de hipóxia local, e daí a regulação da angiogênese. Este status hipóxico pode levar à necrose de adipócitos e a um permanente estado pró-inflamatório pela constante migração de macrófagos com secreção de interleucinas e TNF-alfa. O tecido adiposo funciona também

como reservatório de carcinógenos químicos, dadas a propriedade lipofílica de grande parte destes carcinógenos, que passam a ser liberados na corrente sanguínea de forma constante (CHLEBOWSKI et al. 2002; LORINCZ e SUKUMAR 2006). Uma meta-análise envolvendo países com risco alto (EUA, País de Gales), risco moderado (Grécia, Brasil e antiga Iugoslávia) e risco baixo (Japão e Taiwan) mostrou que o aumento do risco de desenvolvimento de câncer com a obesidade é mais evidente nos países de risco geral moderado ou baixo, crescendo exponencialmente com o aumento do IMC (PATHAK 1992). Para BERGSTROM et al. (2001) cerca de 10% dos carcinomas mamários poderiam ser evitados com IMC abaixo de 25 Kg/m². No Brasil, isto pode significar cerca de 5200 novos casos ao ano.



Fonte: HURSTING et al. (2010).

Figura 6 - Representação esquemática dos potenciais fatores de associação entre obesidade e câncer.

Se antes o tecido adiposo era considerado apenas o depósito de energia excedente do organismo na forma de triglicerídeos, hoje é reconhecidamente um órgão endócrino com funções importantes na regulação hormonal e no controle da glicemia, além de secretar substâncias pró-inflamatórias e pró-trombóticas (MATSUZAWA et al. 2011).

2.2.2 Obesidade e câncer de mama

As primeiras evidências da associação da obesidade com o câncer de mama datam da década de 1970 (DE WAARD e BAANDERS-VAN 1974;

BLITZER et al. 1976). Este risco foi descrito como exclusivo para as mulheres na pós-menopausa e seria da ordem de 20% (estudos prospectivos) a 40% (estudos caso-controle) maior para as mulheres com IMC no quartil superior (BIANCHINI et al. 2002).

O aumento de estrógenos, especialmente associado ao aumento de progesterona, eleva o risco de câncer de mama. Este risco aumenta ainda mais na pós-menopausa pela menor produção de SHBG. Estas alterações séricas hormonais estão diretamente associadas aos índices antropométricos e adiposidade (HURSTING e BERGER 2010; DUNLAP et al. 2012).

Além do risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama na pós-menopausa, pacientes obesas tem risco aumentado de recorrência local, metástase à distância e maiores índices de mortalidade (CHLEBOWSKI et al. 2002; LORINCZ e SUKUMAR 2006). Em termos objetivos, mulheres obesas ou com sobrepeso tem um risco relativo de morte por câncer 2.5 vezes maior em cinco anos do que pacientes magras (DALING et al. 2001).

Existem evidências demonstrando que as adipocinas podem agir no câncer de mama por mecanismo endócrino (produção à distância, como na gordura visceral), parácrino (gordura da mama) ou autócrino (produção pelo próprio tumor). A estrutura da mama com tecido adiposo permeando o parênquima permite uma interação entre o epitélio e o tecido adiposo, que pode ajudar a explicar o elo entre obesidade e progressão da patologia, em especial nas pacientes pós-menopausa, nas quais o estroma mamário é

amplamente substituído por tecido adiposo, aproximando ainda mais o epitélio do adipócito (SCHAFFER et al. 2007; VONA-DAVIS e ROSE 2007).

A obesidade está associada a onze tipos de câncer, entre eles o de mama. O aumento da gordura corporal é considerado o segundo fator de risco mutável para o desenvolvimento dessa neoplasia, ficando atrás apenas do tabagismo. Um novo estudo publicado em 2017 analisou 95 meta-análises que expuseram a relação entre a obesidade e o risco de desenvolvimento do câncer ou a um risco elevado de mortalidade. Das 95 meta-análises avaliadas 12 (13%) indicaram haver uma associação entre a obesidade e 11 tipos de câncer, como: adenocarcinoma esofágico; mieloma múltiplo; câncer de cardia gástrico, cólon e reto (nos homens), de vias biliares, do pâncreas, da mama (em mulheres pós-menopausa), do endométrio (em mulheres pré-menopausa), do ovário e do rim. Dos outros 83 estudos 18% apresentaram evidências altamente sugestivas para a associação do câncer com a obesidade; 25% apresentaram evidências sugestivas dessa associação, outros 20% apresentaram evidências fracas, e 25% não tinham nenhuma evidência de associação entre a obesidade e o câncer (MULCAHY 2017).

3 JUSTIFICATIVA

A obesidade e a síndrome metabólica são hoje um problema de saúde pública em países ocidentais, incluindo o Brasil, onde os índices de obesidade têm crescido de forma importante. Estudos recentes têm relacionado a SM com a carcinogênese da mama na pós-menopausa, mas os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda são em grande parte desconhecidos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar o perfil clínico-patológico das mulheres submetidas a tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico neoadjuvante ou adjuvante e/ou radioterápico do câncer de mama no A.C.Camargo Cancer Center no período de 2007 a 2010, enfatizando as diferenças clínico-patológicas das neoplasias em pacientes obesas e não obesas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar o perfil clínico das pacientes, considerando a idade, status menopausal e Índice de Massa Corporal (IMC).
2. Caracterizar as neoplasias quanto ao tipo histológico, expressão de biomarcadores, estadiamento ao diagnóstico, resposta ao tratamento, sobrevida global e sobrevida livre de doença.
3. Realizar análise estatística entre as associações das características clínico-patológicas das neoplasias das pacientes obesas e não obesas, verificando se há associações com significância estatística.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo observacional do tipo prevalência.

5.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no período de julho de 2015 à agosto de 2016. As pacientes diagnosticadas com câncer de mama e tratadas no A.C.Camargo Cancer Center no período de 2007 à 2010 foram avaliadas quanto aos parâmetros clínico-patológicos. Fez-se uma comparação entre os tumores surgidos em pacientes obesas e os tumores das pacientes denominadas controles (não obesas) quanto aos fatores clínicos, anatomopatológicos e moleculares (expressão de receptores hormonais e HER2).

5.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

Nesse estudo não houve a necessidade do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pois, essa pesquisa foi de cunho retrospectivo não envolvendo experimentos ou pesquisas com pacientes. Houve sigilo por

parte dos pesquisadores quanto às informações obtidas por meio dos prontuários ou de qualquer outra informação que possa identificar as pacientes envolvidas nesse estudo.

O protocolo deste estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa da Fundação Antônio Prudente – Hospital A. C. Camargo e aprovado em 21 de dezembro de 2015, Registro CEP nº 2004/15 (Anexo 2).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foi realizada uma pesquisa nos prontuários das pacientes, considerando as características clínicas que serão avaliadas, como a idade, o status menopausal, o peso e a altura, para classificar as pacientes de acordo com o Índice de massa corporal (IMC) em obesas e não obesas. O cálculo do IMC será realizado pela fórmula $\text{peso (Kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do trabalho todos os casos que apresentassem ausência de informações clínicas nos prontuários das pacientes, tais como peso e altura, indispensáveis para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) ou das pacientes que receberam diagnóstico fora do período especificado.

5.6 VARIÁVEIS COLETADAS

- Idade;
- Status menopausal;
- Índice de Massa Corporal (IMC).
- Tipo histológico das neoplasias;
- Expressão de biomarcadores;
- Estadiamento ao diagnóstico;
- Resposta ao tratamento;
- Sobrevida global;
- Sobrevida livre de doença.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os parâmetros macro e microscópicos foram objeto de revisão anatomopatológica específica pelo patologista (F.M.A.), utilizando os relatórios anatomopatológicos e as lâminas dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica contendo cortes de Hematoxilina & Eosina (HE) e colorações imunohistoquímicas padronizadas para o uso clínico. A interpretação morfológica seguiu a classificação da OMS para os Tumores da Mama (LAKHANI et al. 2012). A imunohistoquímica para receptores hormonais foi avaliada conforme o score de Allred, e o HER2 conforme as normas atualizadas da conferência ASCO/CAP de 201460-61.

Todos os testes estatísticos foram feitos utilizando o software IBM SPSS, versão 20 (IBM SPSS Inc., Chicago II, USA). Para verificar a relação entre os parâmetros avaliados, foi utilizado o teste exato de Fisher quando houver dois grupos de dados a serem analisados, e o teste qui-quadrado quando houver três ou mais grupos. As diferenças estatísticas foram consideradas significativas para $\alpha < 5\%$. Para a recorrência e óbito foram utilizadas curvas de sobrevida segundo o método de KAPLAN e MEIER (1958), com teste log-rank. O risco relativo associado com a superexpressão de cada um dos marcadores foi avaliado pelo teste de regressão múltipla de Cox (COX 1972).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação dos prontuários no A.C.Camargo Cancer Center, foram obtidas informações sobre 1.406 pacientes diagnosticadas com câncer de mama entre os anos de 2007 a 2010 sobre o respectivo perfil clínico, considerando faixa etária, status menopausal e Índice de Massa Corporal (IMC), bem como as características acerca de suas respectivas neoplasias, tais como tipo histológico, subtipo molecular, estadiamento patológico ao diagnóstico (pTNM), sobrevida global, sobrevida livre de doença e resposta ao tratamento. Em seguida, comparamos as características clínico-patológicas das neoplasias das pacientes obesas e não obesas. Seguem abaixo as tabelas com os respectivos dados.

A Tabela 2 mostra as características clínicas das 1.406 pacientes incluídas no estudo, juntamente com o risco relativo de óbito por câncer de mama ao considerarmos tais características.

Nesse estudo foram consideradas as faixas etárias abaixo de 40 anos, correspondendo a 182 (12,9%) pacientes, entre 40 e 60 anos, 837 (59,5%) pacientes e acima de 60 anos 387 (27,5%) casos, sendo observada uma predominância dos casos de câncer de mama nas mulheres com faixa etária entre 40 e 60 anos. Em relação à idade, na medida em que há um avanço na faixa etária, existe também um risco maior para o desenvolvimento do câncer de mama, visto que a idade é o principal fator de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia (Ministério da Saúde 2014b).

Tabela 2 - Características clínicas das pacientes incluídas no estudo.

Características clínicas	Casos		Óbitos*		p**	Risco relativo*** (IC95%)
	n	%	n	%		
Idade (anos)						
< 40	182	12,9	35	19,2	<0,001	1,00
40-60	837	59,5	74	8,8		0,388 (0,260-0,581)
>60	387	27,5	52	13,4		0,598 (0,389-0,919)
IMC						
Baixo peso e normal	612	43,5	63	10,3	0,039	1,00
Sobrepeso	496	35,3	51	10,3		1,054 (0,728-1,525)
Obesidade I	204	14,5	35	17,2		1,759 (1,164-2,660)
Obesidade II e III	94	6,7	12	12,8		1,347(0,726-2,498)
Status menopausal						
Pré-menopausa	247	17,6	41	16,6	0,010	1,00
Pós-menopausa	1159	82,4	120	10,4		0,630 (0,442-0,898)

* Número e percentual de indivíduos que morreram no período de estudo;

** Teste log-rank para a comparação das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier;

*** Risco relativo obtido pelo uso do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado.

Os autores SILVA e RUIL (2011) relatam que essa patologia atinge principalmente mulheres com a idade entre 40 à 60 anos. LEHTIMÄKI (2013), observou um aumento considerável na incidência dessa neoplasia a partir dos 45 anos de idade. O aumento de casos desse tipo de câncer nessa faixa etária se dá devido a uma maior exposição no decorrer da vida a fatores de risco, como o estresse, a poluição, a contaminação por diversos agentes cancerígenos e a uma diminuição no sistema imunológico, acometendo mais os idosos (BOFF et al. 2010). Já o INCA faz referência ao risco elevado para essa patologia em mulheres principalmente a partir dos 50 anos de idade (Ministério da Saúde 2015). Vemos, portanto, concordância dos dados encontrados nesse estudo com a literatura, no que concerne a faixa etária de maior prevalência do câncer de mama. Ainda

considerando a idade, observamos um risco de mortalidade por câncer de mama menor entre as mulheres com faixa etária entre 40 e 60 anos (0,388), e também em mulheres com a idade acima de 60 anos (0,598) quando comparadas às mulheres com idade abaixo de 40 anos. O teste long-rank revela que as curvas de sobrevida global entre as pacientes de diferentes faixas etárias são estatisticamente significantes para as diferentes sobrevidas nas diferentes faixas etárias.

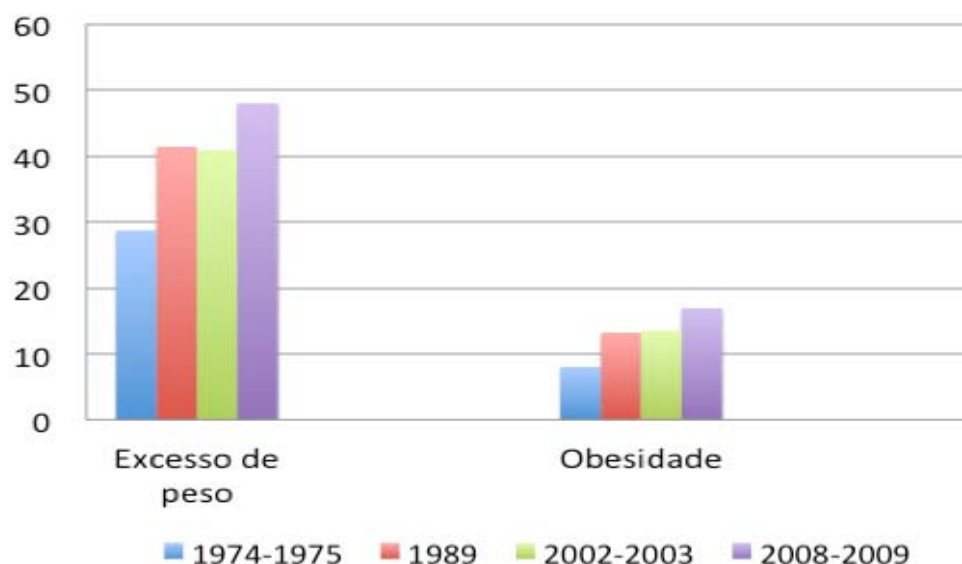
No que concerne ao IMC, estratificamos as pacientes em magras, cujo o IMC é menor que 25 kg/m^2 , as quais totalizaram (612) casos, correspondendo a 43,5%, do total de pacientes; sobrepeso, as que tem IMC entre $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$, sendo 496 pacientes ou 35,3% do total; obesidade I, com IMC entre $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$: 204 casos (14,5% do total de pacientes); e obesidade II e III, as que apresentaram o IMC maior 35 kg/m^2 , somando 94 casos, ou 6,7% do total.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que o câncer de mama foi predominante em mulheres com o IMC maior que 25 kg/m^2 . A obesidade é um fator de risco para diversos tipos de câncer, inclusive o de mama, principalmente em mulheres na pós-menopausa. O estudo de PINHEIRO et al. (2014), refere a associação da obesidade a essa neoplasia em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, em duas clínicas na cidade de Salvador (BA). As mulheres que fizeram parte do estudo apresentaram o IMC médio de $27,5 \text{ kg/m}^2$ entre os casos de câncer de mama, e de 26 kg/m^2 entre os controles.

O autor Montazeri et al. (2008), citado por PINHEIRO et al. (2014, p.79), menciona outro estudo do tipo caso-controle, realizado no Irã, referindo a associação significativa da obesidade com o câncer de mama. Essa realidade mundial se dá devido a questões culturais, ao estilo de vida de uma determinada população e ao sedentarismo. Outro estudo realizado nos Estados Unidos revelou que, em mulheres afro-americanas com câncer de mama a prevalência da obesidade ou o IMC maior que 30 kg/m² foi de 58,6%, quando comparado com as mulheres brancas não hispânicas com câncer de mama, as quais apresentaram prevalência de obesidade de 33,4%. As mulheres afro-americanas apresentam uma maior distribuição da gordura abdominal, que está associada a hiperinsulinemia e resistência a insulina, ambas envolvidas no processo de carcinogênese da mama (Flegal et al. 2012, citado por BANDERA et al. 2015, p.656).

Em relação ao risco relativo de óbito por câncer de mama entre as pacientes com diferentes níveis de obesidade, o nosso estudo retratou que as pacientes com sobrepeso, obesidade I e obesidade II e III tiveram risco relativo maior em relação às pacientes com peso normal ou baixo peso: riscos relativos de 1,054 (IC95% 0,728-1,525), 1,759 (IC95% 1,164-2,660) e 1,347 (IC95% 0,726-2,498), respectivamente, porém apenas a obesidade I apresentou significância estatística. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meyer apresentam diferenças entre as sobrevidas das pacientes com baixo peso ou peso normal, sobrepeso, obesidade I e obesidade II e III (p=0,039). Curvas de sobrevida global e livre de doença para as pacientes obesas e não obesas serão discutidas mais adiante.

A Figura 7 representa a evolução da prevalência do sobrepeso e da obesidade no Brasil entre as mulheres com mais de 20 anos de idade, nos períodos de 1974-1975, 1989, 2002-2003 e 2008-2009.



Fonte: IBGE

Figura 7 - Evolução da prevalência do sobrepeso e da obesidade no Brasil entre as mulheres com idade igual ou maior que 20 anos

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres no Brasil vem aumentando com o decorrer do tempo. No período de 1974 e 1975, a prevalência do sobrepeso em mulheres brasileiras foi de 28,7%, e da obesidade, 8%. No ano de 1989, as mulheres com sobrepeso representavam 41,4% do total, e as com obesidade, 13,2%. No período de 2002 a 2003, o excesso de peso estava presente em 40,9% do total das mulheres, e a obesidade, presente em 13,5% das mulheres.

Aproximadamente metade das mulheres brasileiras (48%) com 20 anos ou mais apresentaram sobrepeso, e 16,9% apresentaram obesidade entre os anos 2008 e 2009.

Em relação à evolução da prevalência de excesso de peso e obesidade em mulheres nas regiões brasileiras ao longo do tempo, dados do IBGE revelam aumento de ambos em todas as regiões brasileiras ao longo do período avaliado, havendo semelhança na evolução da prevalência: entre os anos 1974 a 1975, a prevalência de mulheres com sobrepeso na região Norte era de 23,8%, e 6,4% das mulheres tinham obesidade nessa região. Em 1989, 38% das mulheres apresentaram sobrepeso, e 11,1% apresentaram. Entre os anos 2002 e 2003, a população feminina com sobrepeso representou 35,6% do total, e com obesidade, 10,7%. E, entre os anos 2008 a 2009, 46,7% das mulheres apresentaram sobrepeso, e 15,2% obesidade.

Já na região Nordeste, entre os anos 1974 a 1975, as mulheres com sobrepeso representavam 19,5% do total, e as com obesidade, 4,4%. No ano de 1989, mulheres com sobrepeso representaram 31,6%, e com obesidade, 8%. Entre os anos de 2002 a 2003, 39% da população feminina estavam com sobrepeso, e 11,2% eram obesas. E, entre os anos 2008 a 2009, 46% das mulheres apresentaram sobrepeso, e 15,2% obesidade.

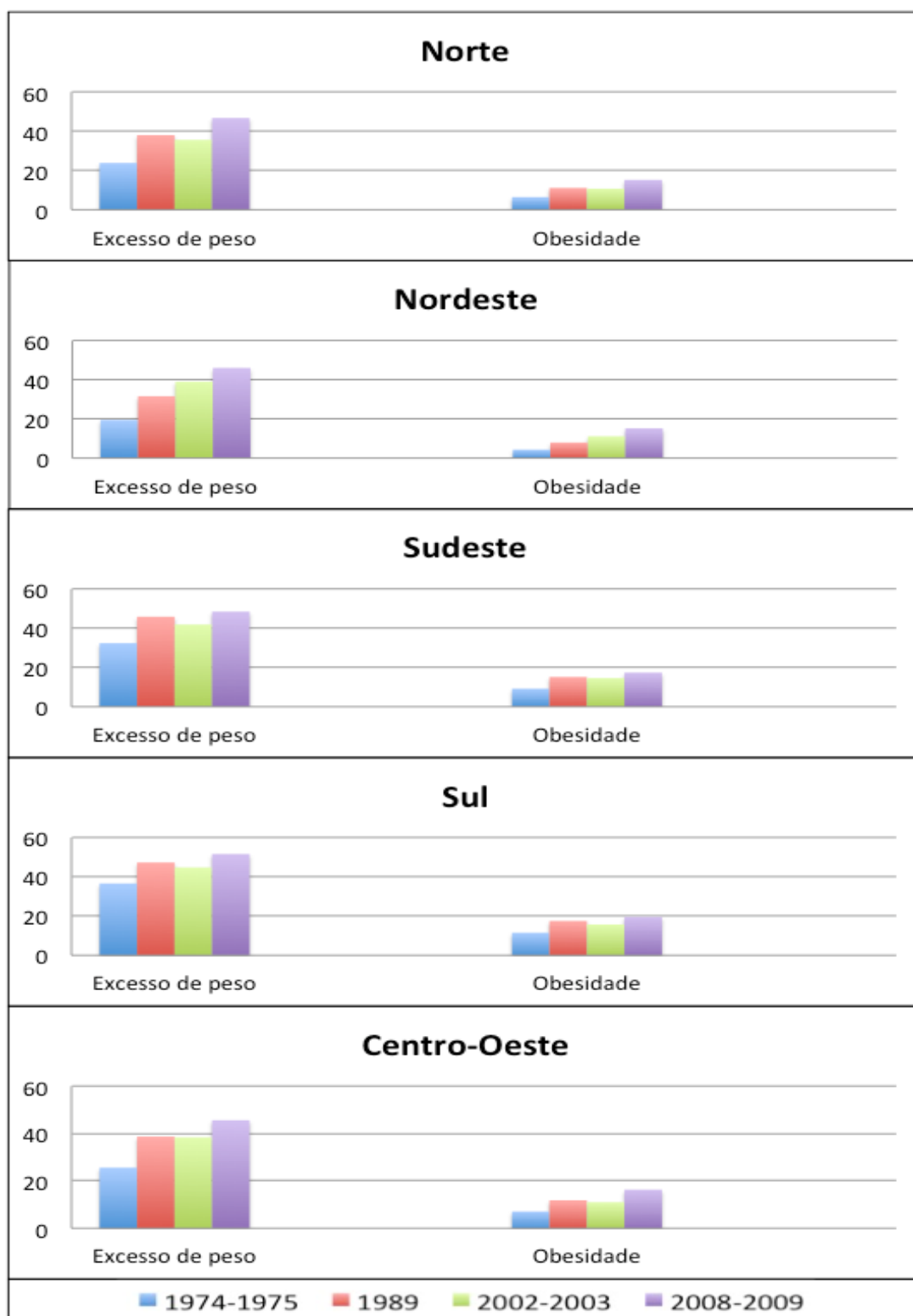
Das mulheres da região Sudeste, entre os anos de 1974 a 1975, 32,4% apresentavam sobrepeso, e 9,2% eram obesas. No ano de 1989, 45,9% tinham sobrepeso e, 15,2% obesidade. Entre os anos de 2002 a 2003, a população feminina com excesso de peso representava 41,9%, e as

obesas eram 14,6% do total da população feminina. Entre os anos 2008 a 2009, 48,5% apresentaram sobrepeso, e 17,4% obesidade.

A região Sul apresentou maior prevalência de mulheres com sobrepeso e obesidade. Nos períodos de 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009, a taxa de sobrepeso em mulheres foi, respectivamente 36,6%, 47,3%, 44,8%, 51,6%, e da obesidade, 11,5%, 17,5%, 15,7%, e 19,6%.

Já a população feminina da região Centro-Oeste apresentou, nos períodos 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009, as seguintes prevalências de sobrepeso: 25,6%, 38,7%, 38,4% e 45,6%, respectivamente. E a prevalência da obesidade nos mesmos períodos foi 7,1%, 11,8%, 11% e 16,3%.

Na Figura 8, vemos a evolução temporal da prevalência do sobrepeso e da obesidade entre as mulheres com idade igual ou maior que 20 anos, nas regiões brasileiras, nos períodos 1974 a 1975, 1989, 2002 a 2003 e 2008 a 2009.

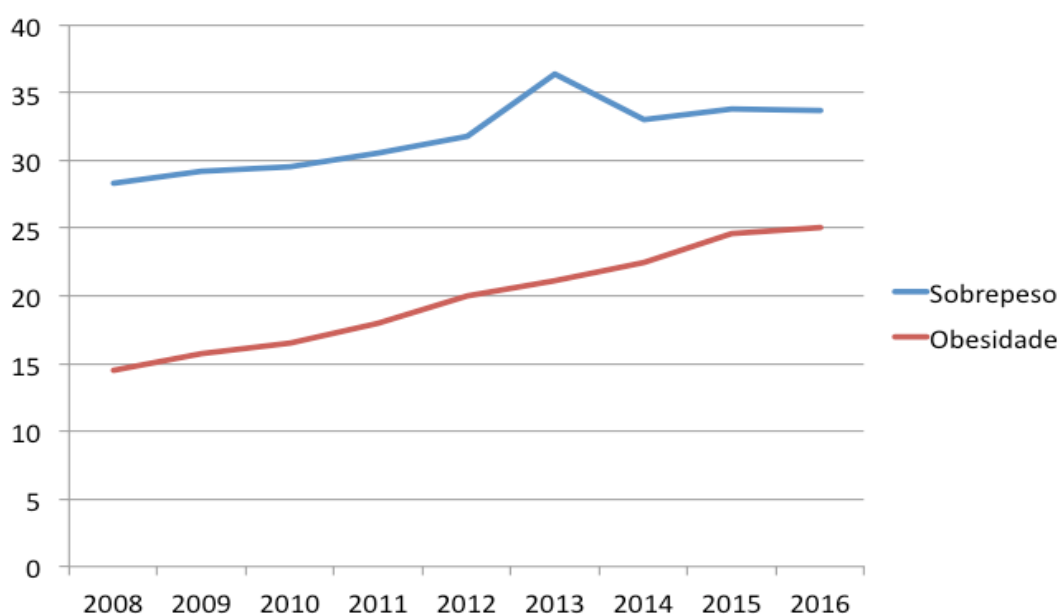


Fonte: IBGE

Figura 8 - Evolução temporal da prevalência do sobrepeso e da obesidade entre as mulheres com idade igual ou maior que 20 anos, nas regiões brasileiras

Dados do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), também revelam a crescente evolução do sobrepeso e da obesidade em mulheres brasileiras, entre os anos 2008 a 2016: a prevalência do sobrepeso no ano 2008 foi de 28,32%, e da obesidade, 14,5%. Em 2009, a mulheres com sobrepeso representavam 29,18%, e com obesidade, 15,7%. Em 2010, a prevalência do sobrepeso entre as mulheres se elevou para 29,57%, e da obesidade para 16,50%. Em 2011, a prevalência de sobrepeso foi de 30,56%, e da obesidade, 18%. Em 2012, 31,77% das mulheres apresentaram sobrepeso, e 20% apresentaram obesidade. Nos anos 2013, 2014, 2015 e 2016, a prevalência de sobrepeso foi 36,33%, 32,98%, 33,82% e 33,74% respectivamente, e de obesidade, 21,10%, 22,45%, 24,65% e 25%.

A Figura 9 representa a evolução do excesso de peso e obesidade, em mulheres brasileiras, entre os anos 2008 a 2016.

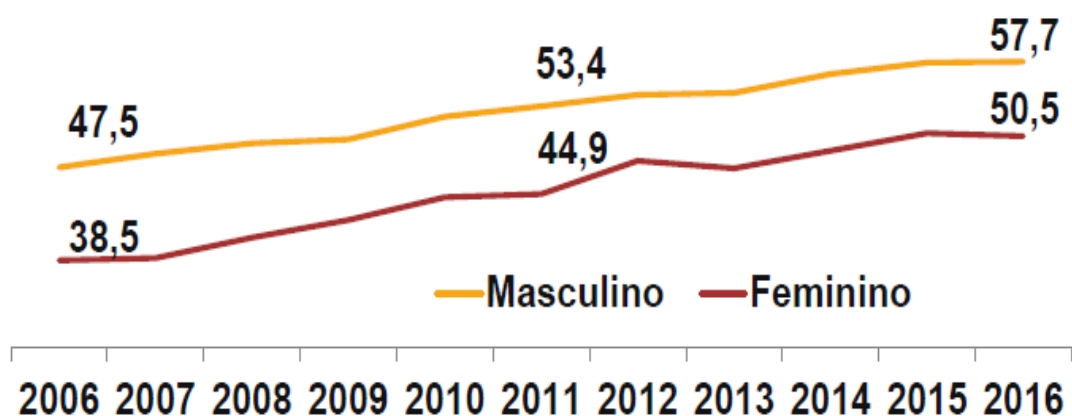


Fonte: SISVAN

Figura 9 - Evolução temporal do sobrepeso e obesidade entre as mulheres brasileiras

Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) referiram um aumento de 23,6% no excesso de peso na população brasileira em dez anos. De 2006 a 2016, essa taxa de sobrepeso elevou-se de 42,6% para 53,8%. Já a taxa de obesidade em mulheres entre os anos 2006 a 2016 aumentou de 38,5% para 50,5% em dez anos.

A Figura 10 revela o aumento do excesso de peso na população brasileira nos últimos 10 anos.



Fonte: VIGITEL (2016)

Figura 10 - Evolução do excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$) na população brasileira nos últimos 10 anos

Ainda de acordo com o VIGITEL, a maior prevalência do sobrepeso em mulheres, considerando apenas as capitais brasileiras, foi observada em Rio Branco (55,8%), Campo Grande (54,5%) e Salvador (54,1%), como observado na Figura 11. E a maior prevalência de obesidade entre as mulheres ocorreu em Rio Branco (22,8%), Salvador (22,5%) e Maceió (21,7%). Considerando o conjunto das 27 cidades brasileiras, adultos obesos correspondem a 18,9% da população, sendo pouco maior entre as mulheres: 19,6% das mulheres são obesas, e 18,1% dos homens são obesos.

China, especulando tal fato à alta prevalência de terapia de substituição hormonal em mulheres ocidentais na pós-menopausa. FAN et al. (2014) referem que a idade mais precoce ao diagnóstico do câncer de mama na China é decorrente de diferenças genéticas e de exposição a fatores de risco pelas mulheres chinesas. O status menopausal apresentou um maior risco de óbitos por câncer de mama nas mulheres na pré-menopausa, quando comparadas às mulheres na pós-menopausa (risco relativo de 0,630 para mulheres na pós-menopausa), além de diferença estatisticamente significativa nas respectivas curvas de sobrevida ($p=0,010$).

Na Tabela 3, podemos observar as características histopatológicas das neoplasias das 1406 pacientes selecionadas para o estudo.

Tabela 3 - Características histopatológicas e imunohistoquímicas das neoplasias das 1406 pacientes selecionadas para o estudo.

Características	Casos*		Óbitos ^I		P ^{II}	Risco relativo ^{III} (IC95%)
	n	%	n	%		
Tipo histológico						
Carcinoma in situ	16	1,13	0	0,0	0,668	NS
Carcinoma ductal invasivo	1207	85,8	140	11,6		
Carcinoma lobular invasivo	124	8,81	16	12,9		
Carcinoma mucinoso	26	1,84	4	15,4		
Carcinoma tubular	9	0,6	0	0		
Outros	24	0,64	1	12,5		
Grau tumoral						
Grau I	386	27,6	32	8,3	0,001	1,00
Grau II	711	50,8	76	10,7		1,303 (0,862-1970)
Grau III	304	21,6	52	17,1		2,194 (1,413-3,409)
Desconhecido	5	0,35				
Estadiamento						
0	16	1,2	0	0,0	<0,001	-
I	558	42,0	17	3,0		1,00
II	458	34,5	32	7,0		2,40 (1,335-4,239)
III	200	15,0	52	26,0		10,86 (6,276-18,797)
IV	97	7,3	49	50,5		21,77 (12,526-37,828)
Desconhecido	77					
Receptor de Estrogênio						
Positivo	1083	77,0	95	8,8	<0,001	1,00
Negativo	308	21,9	65	21,0		2,577 (1,879-3,533) [#]
Desconhecido	15	1,06				
Receptor de Progesterona						
Positivo	940	66,85	78	8,3	<0,001	1,00
Negativo	439	31,22	82	18,7		2,531 (1,856-3,452) [#]
Desconhecido	27	1,92				
HER2						
Amplificado	318	22,6	36	11,3	0,797	NS
Não amplificado	1088	77,4	125	11,5		

p<0,05

I – Número e percentual de indivíduos que morreram no período de estudo;

II – Teste log-rank para a comparação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier;

III – Risco relativo obtido pelo uso do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado;

* O total (n) de cada co-variável difere devido à ocorrência de dados ausentes.

No que diz respeito às características histológicas, esse estudo revela o carcinoma ductal invasivo “No Special Type” (CDI NST) como o tipo histológico mais frequente, com 1207 ocorrências (85,8% dos casos), seguido do carcinoma lobular invasor (CLI), com 124 casos (8,8%), e após, o carcinoma mucinoso com 26 casos (1,8%). Os outros carcinomas mamários invasores somaram juntos 36 casos (2,7%) dos casos, sendo 9 casos de carcinoma tubular, 3 casos de carcinoma micropapilífero, 4 casos de carcinoma medular, 3 casos de carcinoma metaplásico, 3 casos de carcinoma papilífero 2 casos de carcinoma cribiforme, entre outros carcinomas menos frequentes. Não houve diferença entre as curvas de sobrevida e/ou significância estatística do risco relativo de óbito por câncer de mama entre os diferentes tipos histológicos. O Ministério da Saúde (2014b), aponta o CDI como o tipo histológico mais comum entre o sexo feminino.

O estudo de MARTINS et al. (2009) também refere o carcinoma ductal invasivo como o mais comum em mulheres, correspondendo a 84,6% dos casos, seguido pelo carcinoma lobular (4,8%), e as outras neoplasias representaram 9,9% dos casos.

No que concerne ao grau histológico (SBR), houve predominância de tumores com grau SBR II, apresentando 711 (50,6%) casos, seguido do grau SBR I, com 386 (27,5%) e grau SBR III, com 304 (21,6%). Observamos diferenças nas curvas de sobrevida entre os diferentes graus histológicos tumorais ($p = 0,001$), e o risco relativo de óbito por câncer de mama igual a 2,194 vezes maior para tumores com grau histológico III em relação ao grau

histológico I. Na Tabela 4 apresentamos outros estudos revelando a prevalência dos diferentes graus histológicos (SBR) do câncer de mama.

Tabela 4 - Estudos de outros autores revelando a prevalência dos diferentes graus histológicos (SBR) do câncer de mama.

Autor	Ano	Grau histológico	n	%
Ugras et al.	2014	Grau I	1.691	15
		Grau II	5.117	46
		Grau III	4.411	39
Howlader et al.	2014	Grau I	13.158	23
		Grau II	20.562	36
		Grau III	14.157	25
		Desconhecido	9.606	16,7

Em relação ao estadiamento, de acordo com a tabela acima, houve predominância de tumores com estadio I (39,7%), seguido do estadio II (32,6%), seguidamente, estadio III (14,2%) e logo após, estádio IV com 97 (6,89%) casos. O teste log-rank revela diferença ($p = < 0,001$) entre as curvas de sobrevida dos diferentes estadiamentos tumorais, porém, sem significância estatística do risco relativo de óbito por câncer de mama. Um estudo realizado na cidade de Goiânia 2009, apresentou que 45,6% dos casos das mulheres com câncer de mama que apresentaram tumores localizados (considera-se como doença localizada aqueles tumores em estadio I e estadio II ao diagnóstico). Nesse mesmo estudo 19,7% apresentavam tumores com extensão regional 10,2% tinham metástases à distância no momento do diagnóstico e 4,2% apresentavam tumores *in situ*,

além dos 20,3% dos casos sem informações referentes ao estadiamento no momento do diagnóstico (MARTINS et al. 2009).

O mesmo autor expõe outro estudo, realizado nos Estados Unidos, em que houve predominância de tumores mamários localizados variando de 54 a 72% dos casos (MARTINS et al. 2009), seguido dos tumores com extensão regional com variação entre 23 e 38% dos casos e tumores com metástases à distância ao diagnóstico, que apresentaram taxas de 3 a 9% dos casos.

Outro estudo realizado pelos autores POURZAND et al. (2011) com 105 mulheres com diagnóstico de câncer de mama apresentou os seguintes estadios: 13 pacientes (12,3% dos casos) apresentaram estadio I, 40 pacientes (38,1%) indicava estadio II, 47 pacientes (44,7%) apresentaram estadio III, 3 pacientes (2,8%), apresentaram estadio IV e as pacientes com estadiamento desconhecido foram equivalentes a 2 casos, correspondendo 1,9%.

Em relação aos biomarcadores, houve predominância dos tumores positivos para receptor de estrogênio 1083 (77,2%) dos casos, em relação aos tumores negativos para receptor de estrogênio. O mesmo é válido para tumores com expressão do receptor de progesterona: 940 (66,8%) dos tumores foram positivos para receptor de progesterona, e 439 (31,2%) foram negativos. Quando foi pesquisada a expressão do HER2, 318 (22,6%) dos tumores apresentaram amplificação, e 1088 (77,3%) eram não amplificados para o gene HER2.

Quando consideramos os biomarcadores em associação, houve predominância dos tumores com receptores hormonais (RH) positivos e HER2 (HER) negativos-RH⁺/HER⁻, apresentando 753 (53,5%) casos, seguidos dos triplos negativos (RH⁻/HER2⁻) com 187 (13,3%) casos, e 112 (7,97%) foram considerados RH⁺/HER2⁺, e 86 (6,11%) casos eram RH⁻/HER⁺. Os dados apresentados nessa pesquisa estão de acordo com os resultados de um estudo realizado nos Estados Unidos, com uma amostra de 57483 mulheres com câncer de mama, apresentando 36810 (72,7%) casos RH⁺/HER⁻ seguido os triplos negativos (RH⁻/HER⁻), com 6193 (12,2%) dos casos, 5240 (10,3%) eram de RH⁺/HER⁺, e 2328 (4,6%) foram HR⁻/HER⁺; 6912 (12%) tinham estado desconhecido HR/HER (HOWLADER et al. 2014).

Nas últimas décadas, existiu um crescimento no número de tumores que apresentaram receptores hormonais positivos (Glass e Hoover 1990, Pujol et al. 1994, Li et al. 2003, citados por LEHTIMÄKI 2013, p.21-22), e também, um risco elevado para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres obesas na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo.. Cerca de 70 a 80% dos casos de câncer de mama são classificados com receptor de estrogênio positivo e 60 a 70% dos casos apresentam receptor de progesterona positivo e cerca de 20% dos casos dessa neoplasia são negativos para ambos os receptores hormonais (ER⁻ e PR⁻) (LEHTIMÄKI 2013).

Dos casos de câncer de mama, cerca de 15 a 20% dos tumores são considerados HER2 positivos, apesar de ter sido observado uma diminuição

na incidência desses casos, devido a programas de rastreamento mamográfico e a terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa (YAMAMOTO et al. 2009; YAMAMOTO e IWASE 2010). O trastuzumab tem sido a droga de escolha para o tratamento em pacientes com câncer de mama com HER2 positivo. Essa medicação melhora a sobrevida dos pacientes, se comparados aos pacientes que não fazem o tratamento com o trastuzumab (LEHTIMÄKI 2013).

De acordo com a tabela, pacientes cujo tumor era negativo para expressão de receptor de estrogênio tiveram um risco relativo de óbitos por câncer de mama 2,577 vezes maior em relação as pacientes com tumores negativos para receptor de estrogênio. O estudo também referiu que tumores com receptor de progesterona negativo (RP⁻) tiveram um risco relativo de óbitos por câncer de mama 2,531 vezes maior em relação as mulheres com tumores negativos para o receptor de progesterona. Não houve significância estatística quando comparamos o risco de óbitos por câncer de mama em relação à amplificação do HER2. Uma possível explicação para este fato, foi o uso de terapia com trastuzumab nas pacientes cujos tumores apresentavam amplificação do HER2, contribuindo para a redução de mortalidade por câncer de mama.

Considerando as características clínico-patológicas das pacientes obesas e não obesas, os resultados são mensurados na Tabela 5.

Tabela 5 - Características clínico-patológicas das pacientes obesas e não obesas. A.C.Camargo Cancer Center 2007-2010.

Características	Não obesas		Obesas		p*
	n	%	n	%	
Faixa etária					
< 40	155	85,2	27	14,8	0,070
40-60	655	78,3	182	21,7	
> 60	298	77,0	89	23,0	
Status menopausal					
Pré-menopausa	209	84,6	38	15,4	0,014
Pós-menopausa	899	77,6	260	22,4	
Tipo histológico					
Carcinoma in situ	9	56,25	7	43,75	0,8145
Carcinoma ductal invasivo	951	78,79	256	22,21	
Carcinoma lobular invasivo	100	80,64	24	19,36	
Carcinoma mucinoso	20	76,92	6	23,08	
Carcinoma tubular	9	100	0	0	
Outros	19	79,16	5	20,84	
Grau tumoral					
Grau I	307	79,5	79	20,5	0,170
Grau II	548	77,1	163	22,9	
Grau III	250	82,2	54	17,8	
Desconhecido	3		2		
Estadiamento					
0	13	81,3	3	18,8	<0,001
I	452	81,0	106	19,0	
II	375	81,9	83	18,1	
III	151	75,5	49	24,5	
IV	60	61,9	37	38,1	
Desconhecido	61		16		
Receptor de Estrogênio					
Positivo	848	78,3	235	21,7	0,322
Negativo	249	80,9	59	19,1	
Desconhecido	11		4		
Receptor de Progesterona					
Positivo	741	78,8	199	21,2	0,918
Negativo	345	78,6	94	21,4	
Desconhecido	22		5		
HER2					
Amplificado	258	81,1	60	18,9	0,248
Não amplificado	850	78,1	238	11,9	

* Teste de qui-quadrado de Pearson

De acordo com a tabela acima, 85,2% das pacientes com câncer de mama e faixa etária menor de 40 anos eram não obesas, e 14,8% eram obesas. Entre as pacientes com câncer de mama e faixa etária entre 40 e 60 anos, 78,3% eram não obesas, e 21,7% eram obesas. Das pacientes com câncer de mama e maiores de 60 anos, 77% eram não obesas e 23% eram obesas. Sendo assim, houve maior predominância de pacientes com câncer de mama e não obesas em todas as faixas etárias, com proporções decrescentes em relação ao aumento da idade, revelando que a associação entre câncer de mama e obesidade aumenta com o aumento da idade, porém não apresentando significância estatística ($p = 0,07$).

Quando avaliamos o status menopausal, vemos que 84,6% das pacientes com câncer de mama na pré-menopausa eram não obesas, e 15,4% eram obesas. Em relação às pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, 77,6% eram não obesas e 22,4% eram obesas. Novamente, houve predominância das pacientes não obesas com câncer de mama na pré e na pós-menopausa, com proporção maior de pacientes com câncer de mama e não obesas na pré-menopausa. Infere-se, portanto, que a associação entre obesidade e câncer de mama é mais frequente em pacientes na pós-menopausa, apresentando maior proporção de casos, e com significância estatística ($p = 0,014$). Tal fato corrobora a associação descrita entre obesidade e câncer de mama observada em pacientes na pós-menopausa.

O tipo histológico mais frequente em pacientes obesas e não obesas foi o carcinoma ductal invasivo. Porém, o carcinoma in situ foi aquele que

apresentou maior proporção entre as pacientes obesas em relação aos demais tipos histológicos, quando comparamos a proporção da prevalência entre pacientes obesas e não obesas. Não houve significância estatística entre a prevalência dos diferentes tipos histológicos entre as pacientes obesas e não obesas.

As neoplasias mamárias com grau histológico I apresentaram uma prevalência de 79,5% entre as pacientes não obesas e 21,5% entre as pacientes obesas. As neoplasias com grau histológico II apresentaram uma prevalência de 77,1% nas pacientes não obesas e 22,9% nas pacientes obesas, e as neoplasias com grau histológico III apresentaram 82,2% de prevalência nas pacientes não obesas e 17,8% nas pacientes obesas. O grau histológico II foi o mais frequente entre as pacientes não obesas e obesas. Não houve significância estatística na associação entre grau tumoral e obesidade ($p = 0,170$).

Neoplasias com estadiamento I ao diagnóstico apresentaram uma frequência de 81% nas pacientes não obesas e de 19% em pacientes obesas. A proporção dos tumores em estadio II foi de 81,9% em pacientes não obesas e 18,1% em pacientes obesas. O estadiamento tumoral III teve uma frequência de 75,5% nas pacientes não obesas e de 24,5% em pacientes obesas. O estadio IV apresentou uma proporção de 61,9% dos casos nas pacientes não obesas e 38,1% em pacientes obesas. Tumores considerados precoces ao diagnóstico (estádios I e II), apresentaram proporção semelhante entre as pacientes não obesas e obesas. E observa-se uma proporção crescente na frequência dos estadiamentos tumorais mais

agressivos entre as pacientes obesas, com maior frequência dos tumores com estadios III e IV (24,5% e 38,1%, respectivamente), em relação aos tumores com estadios I e II (18,8% e 19%, respectivamente). Dessa forma, vemos que as pacientes obesas apresentaram maior propensão ao diagnóstico de tumores em estadiamento avançado, havendo significância estatística da associação entre estadiamento tumoral avançado ao diagnóstico e obesidade ($p < 0,001$).

Tumores positivos para receptor de estrogênio apresentaram frequência de 78,3% nas pacientes não obesas e 21,7% nas pacientes não obesas. Tumores negativos para receptor de estrogênio apresentaram 80,9% de frequência nas pacientes não obesas e de 19,1% em pacientes obesas. Em relação aos tumores positivos para o receptor de progesterona, houve proporção de 78,8% nas pacientes não obesas e de 21,2% nas pacientes não obesas. E os tumores negativos para receptor de progesterona apresentaram proporção idêntica aos tumores positivos: 78,6% em pacientes não obesas e 21,4% em pacientes obesas. Observamos uma proporção semelhante entre tumores positivos para receptor de estrogênio e progesterona entre as pacientes não obesas e obesas. Não houve significância estatística entre a expressão dos receptores hormonais e obesidade.

Tumores com amplificação de HER2 foram assim distribuídos: 81,1% em pacientes não obesas e 18,9% em pacientes obesas. E tumores não amplificados para HER2 apresentaram uma proporção de 78,1% em pacientes não obesas e 11,9% em pacientes obesas. Observou-se maior

proporção de tumores amplificados para HER2 em pacientes obesas em relação aos tumores não amplificados. Porém, não encontramos significância estatística na associação entre amplificação de HER2 e obesidade ($p = 0,248$).

Considerando a frequência das características clínicas e patológicas encontradas nos tumores de pacientes obesas e não obesas, vemos que houve significância estatística na associação com a obesidade para o status menopausal e estadiamento tumoral ao diagnóstico, corroborando a literatura ao considerarmos que tumores em pacientes obesas são mais frequentes na pós-menopausa, e que pacientes obesas tendem a apresentar, de maneira geral, menor sobrevida global quando comparadas às pacientes não obesas.

A Tabela 6 mostra as modalidades de tratamento que as 1406 pacientes selecionadas para o estudo foram submetidas, além do tratamento cirúrgico.

Tabela 6 - Modalidades de tratamento adicionais à cirurgia realizadas pelas pacientes selecionadas.

Tratamentos	Casos*		Óbitos ^I	
	n	%	n	%
Quimioterapia neoadjuvante				
Completa	157	11,2	47	29,9
Não	1247	88,8	114	9,1
Desconhecido	2	0,14		
Radioterapia				
Completa	844	60,1	98	11,6
Não	560	39,9	62	11,1
Desconhecido	2	0,14		
Quimioterapia adjuvante				
Completa	786	56,0	86	10,9
Incompleta	23	1,6	3	13,0
Não	596	42,4	72	12,1
Desconhecido	1	0,07		
Hormonioterapia				
Completa	989	70,3	70	7,1
Incompleta	18	1,3	0	0,0
Não	398	28,4	91	22,8
Desconhecido	1	0,07		
Trastuzumab				
Sim	181	13,1	20	11,0
Não	1198	86,9	138	11,5
Desconhecido	27	1,92		

p<0,05

I – Número e percentual de indivíduos que morreram no período de estudo;

II – Teste log-rank para a comparação das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier;

III – Risco relativo obtido pelo uso do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado;

* O total (n) de cada co-variável difere devido à ocorrência de dados ausentes.

Com relação às modalidades terapêuticas, esse estudo apresentou a hormonioterapia como o tratamento adicional à cirurgia mais comumente empregado, com 989 (70,3 %) casos, seguido da radioterapia, com 844 (60,1%) casos, quimioterapia adjuvante apresentando 786 (56%) casos, a terapia alvo com trastuzumab apresentando 181 (13,1%) casos, e por fim, a quimioterapia neoadjuvante com 157 (11,2%) casos.

No estudo de PINHEIRO et al. (2013), as pacientes que realizaram a combinação da cirurgia e quimioterapia constituíram a modalidade de tratamento mais frequente com 2178 (17,2%) casos, seguido de cirurgia, quimioterapia e radioterapia associadas, apresentando 2054 (16,2%) casos, seguidamente da quimioterapia isolada com 1812 (14,3%) casos. Logo após, a combinação cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia, totalizando 1527 (12%) casos, e posteriormente, a cirurgia isolada com 1359 (10,7%) pacientes, e os demais tratamentos apresentando 3537 (27,9%) casos. Apenas 220 (1,7%) pacientes com câncer de mama não realizaram nenhum tipo de tratamento.

Considerando a sobrevida global das pacientes, foram elaboradas as curvas de sobrevida correlacionando as diferentes categorias de obesidade e status menopausal, reveladas nas Figura 12 e 13.

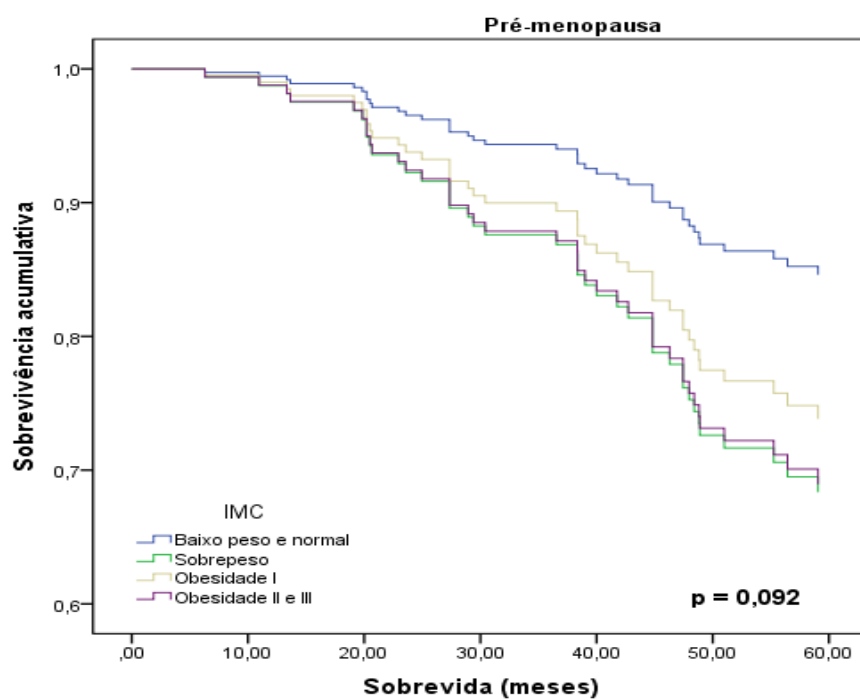


Figura 12 - Curvas de sobrevida global das pacientes com diferentes níveis de obesidade na pré-menopausa

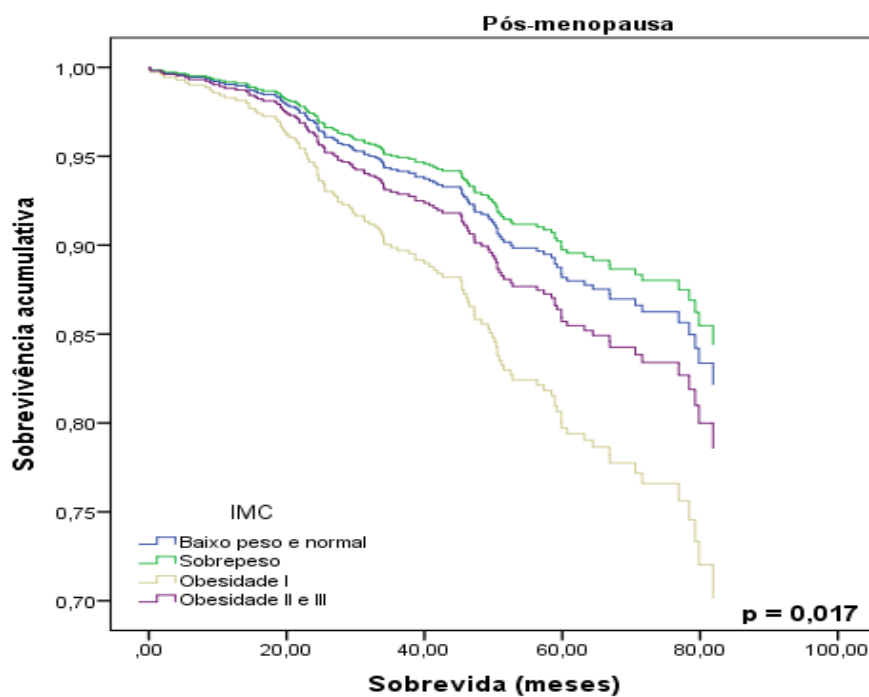


Figura 13 - Curvas de sobrevida global das pacientes com diferentes níveis de obesidade na pós-menopausa

Analisando as figuras, observamos que não houve significância estatística em relação à sobrevida das pacientes na pré-menopausa com diferentes níveis de obesidade. Porém, ao avaliarmos a sobrevida global das pacientes na pós-menopausa, observamos significância estatística entre as curvas de sobrevida das pacientes com diferentes níveis de obesidade, havendo menor sobrevida das pacientes com obesidade I, seguidas das pacientes com obesidade II e III, em relação com baixo peso e peso normal. Podemos inferir que a sobrevida em cinco anos das pacientes com obesidade I é cerca de 80%, e das pacientes com peso normal ou baixo peso é de cerca de 88%. O fato de pacientes com obesidade I apresentarem pior sobrevida em relação às pacientes com obesidade II e III está relacionado ao uso de metformina no tratamento de obesidade em fases mais avançadas. Numa metanálise de TING YANG et al. (2015), os autores sugerem que a terapia com metformina foi associada com uma redução no risco de mortalidade global em pacientes com câncer de mama.

Mulheres diagnosticadas com o câncer de mama, entre os anos de 1963 a 2005, participaram de uma meta-análise que incluía 43 estudos, com uma população variável entre 100 a 424168 casos. Essa meta-análise indicou uma pior sobrevida em mulheres obesas em comparação às mulheres magras diagnosticadas com câncer de mama. As mulheres com câncer de mama, obesas, tem uma menor sobrevida global quando comparadas às mulheres não obesas. Porém, não há evidências de que a perda de peso após o diagnóstico melhora a sobrevida (PROTANI et al. 2010).

Estima-se que aproximadamente 50% dos óbitos em mulheres na pós-menopausa por câncer de mama nos EUA possam ser atribuídos à obesidade. As mulheres obesas são 2,5 vezes mais propensas ao óbito por essa doença em um período de 5 anos, quando comparadas às mulheres com baixo peso e peso normal, como mencionado em um estudo com 1177 mulheres na pré-menopausa (CARMICHAEL 2006). Existem fortes evidências retratando que as mulheres obesas têm um pior prognóstico para o câncer de mama após o tratamento, quando comparadas às mulheres magras.

Em 34 pesquisas realizadas por diversos autores 26 desses estudos, envolvendo 29460 mulheres, mostrou que as mulheres obesas apresentavam um pior prognóstico para o câncer de mama, afirmando que a elevação do IMC está associada ao prognóstico negativo para essa neoplasia (CARMICHAEL 2006). O nosso estudo não encontrou correlação direta entre elevação do IMC e redução proporcional da sobrevida.

As Figuras 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 e 21 comparam as diferenças na sobrevida global de pacientes obesas e não obesas na pré e na pós-menopausa, considerando o estadiamento tumoral. É possível inferir, de acordo com a análise das figuras, se a obesidade é um fator independente do estadiamento tumoral em relação ao prognóstico do câncer de mama em pacientes obesas e não obesas.

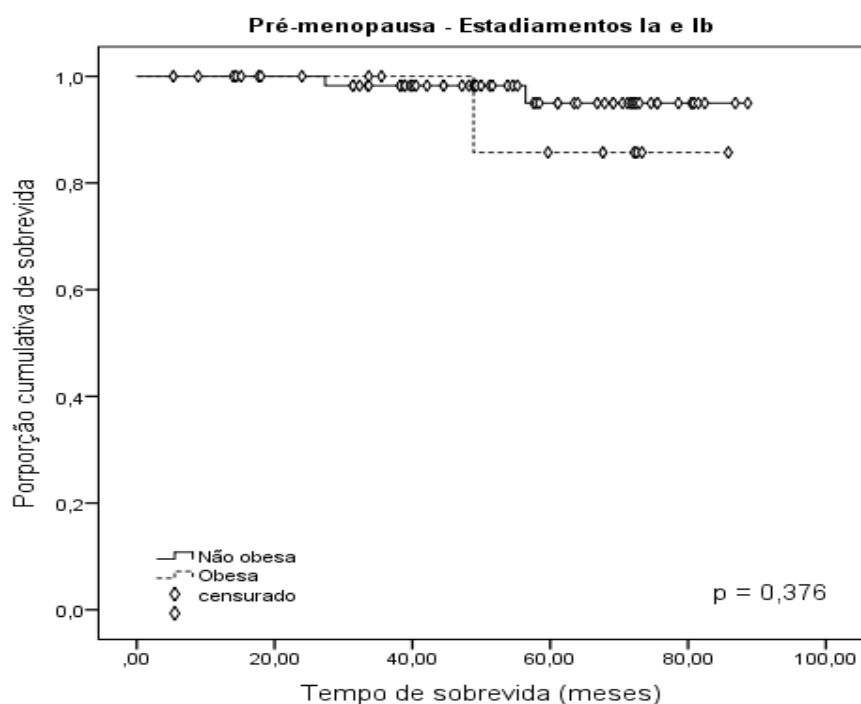


Figura 14 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio I, na pré-menopausa

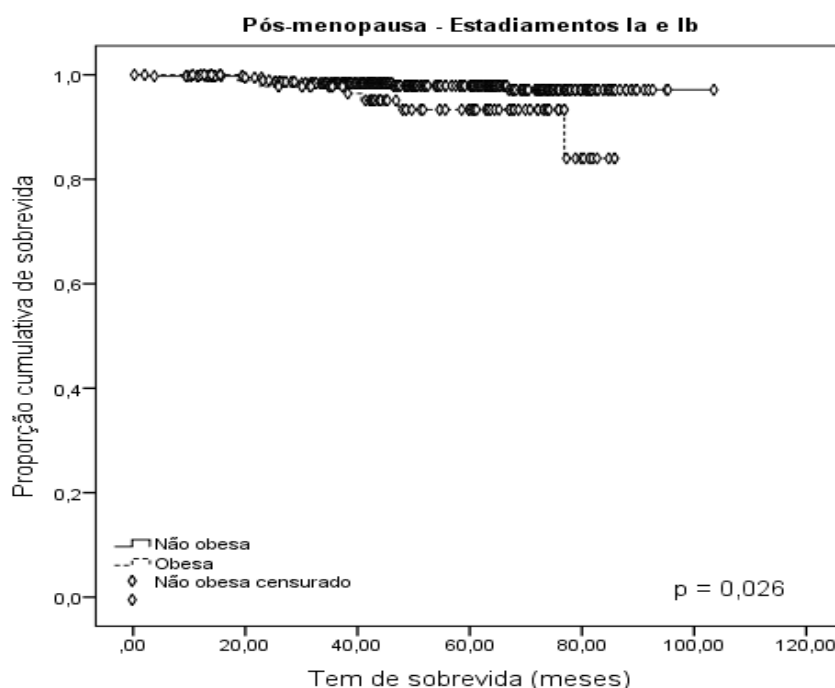


Figura 15 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio I, na pós-menopausa

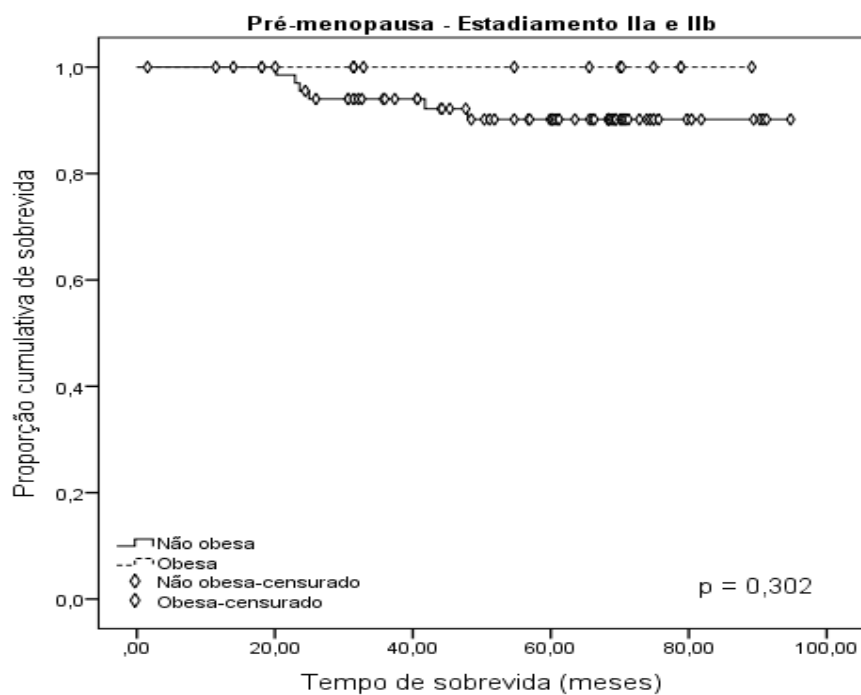


Figura 16 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio II, na pré-menopausa

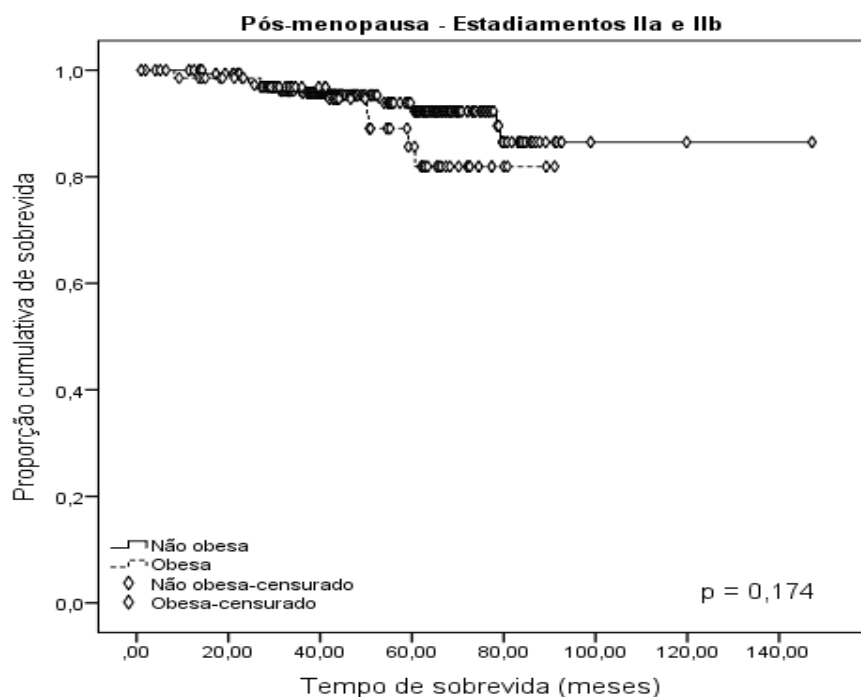


Figura 17 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio II, na pós-menopausa

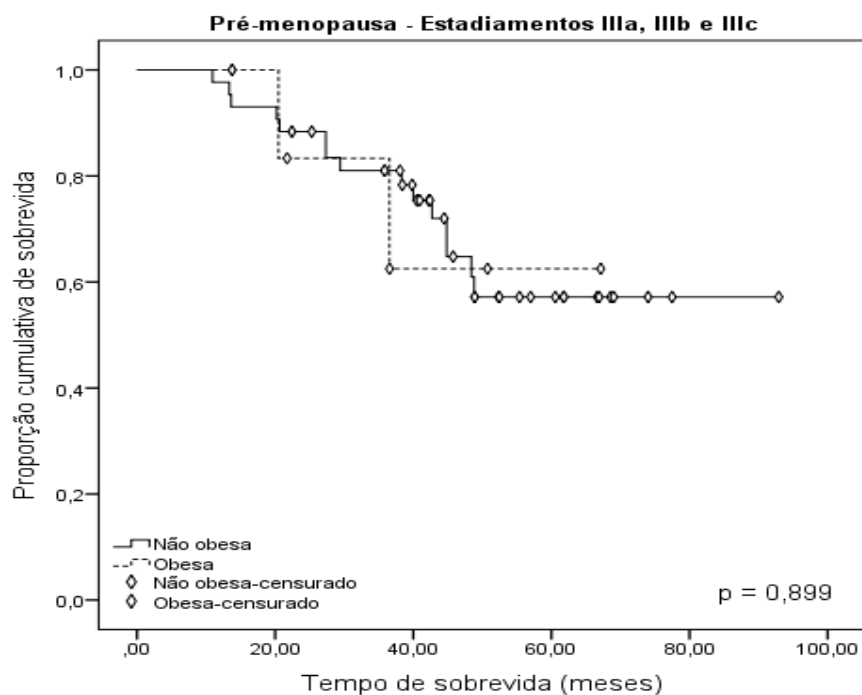


Figura 18 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio III, na pré-menopausa

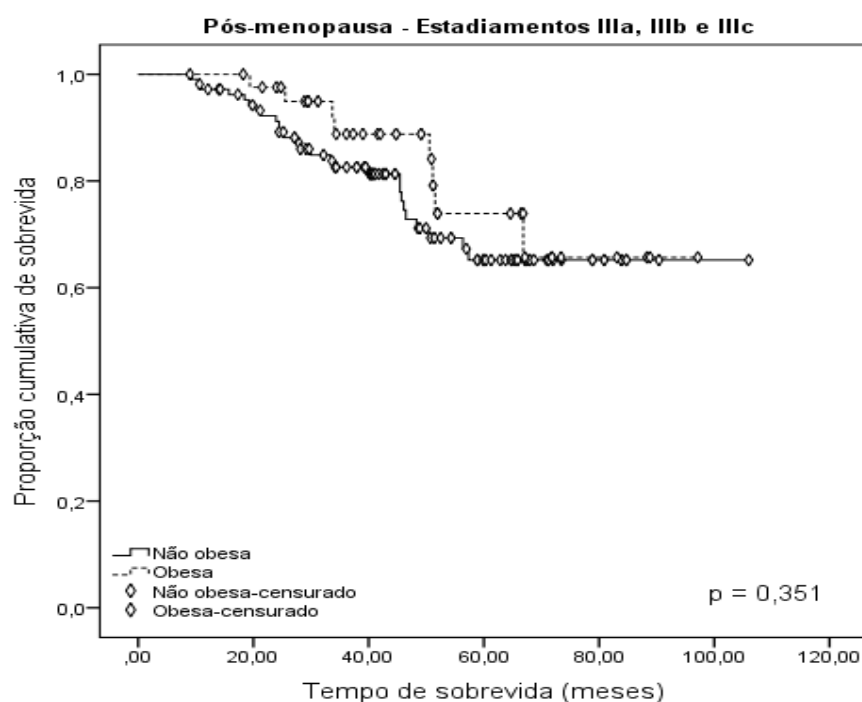


Figura 19 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio III, na pós-menopausa

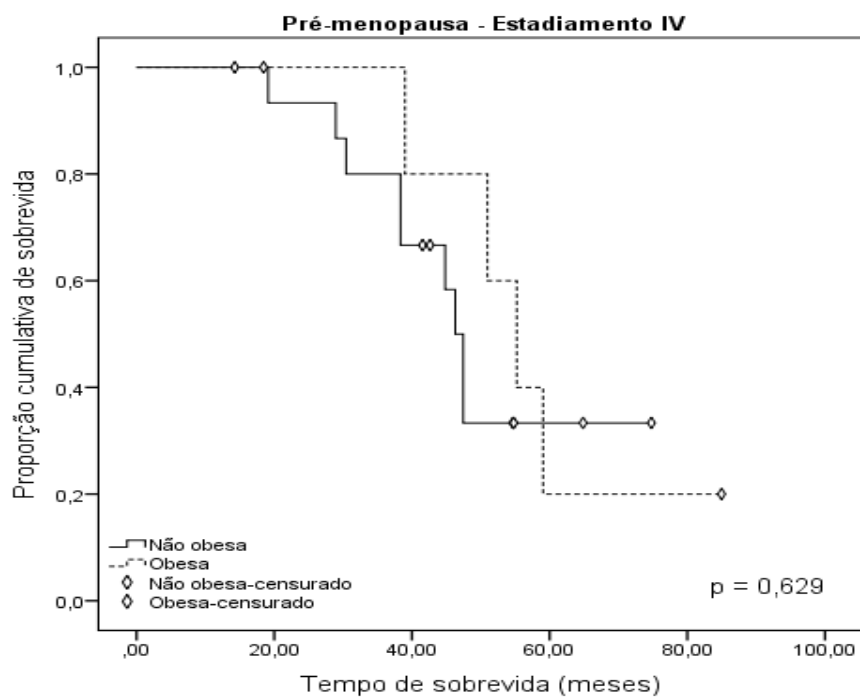


Figura 20 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio IV, na pré-menopausa

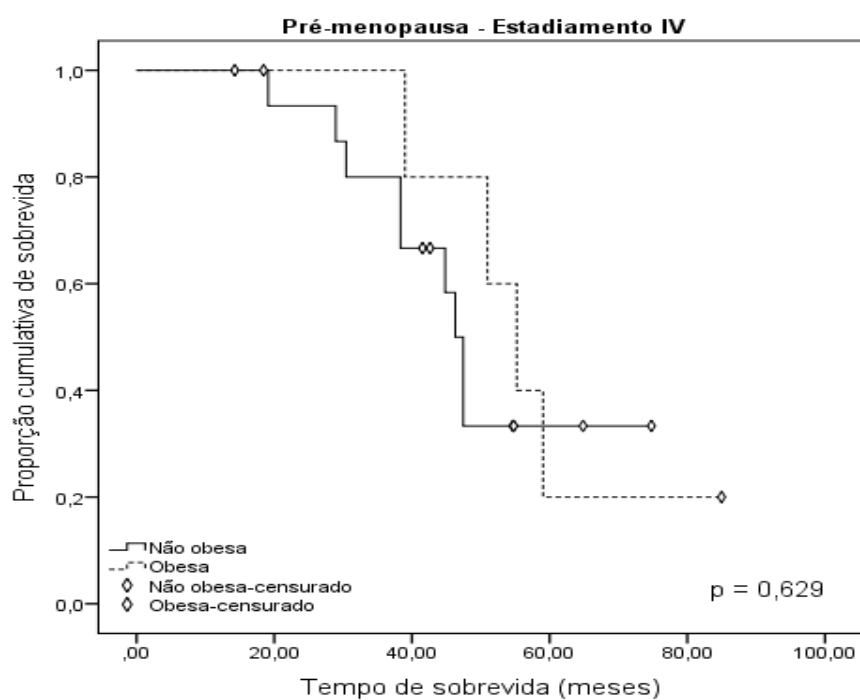


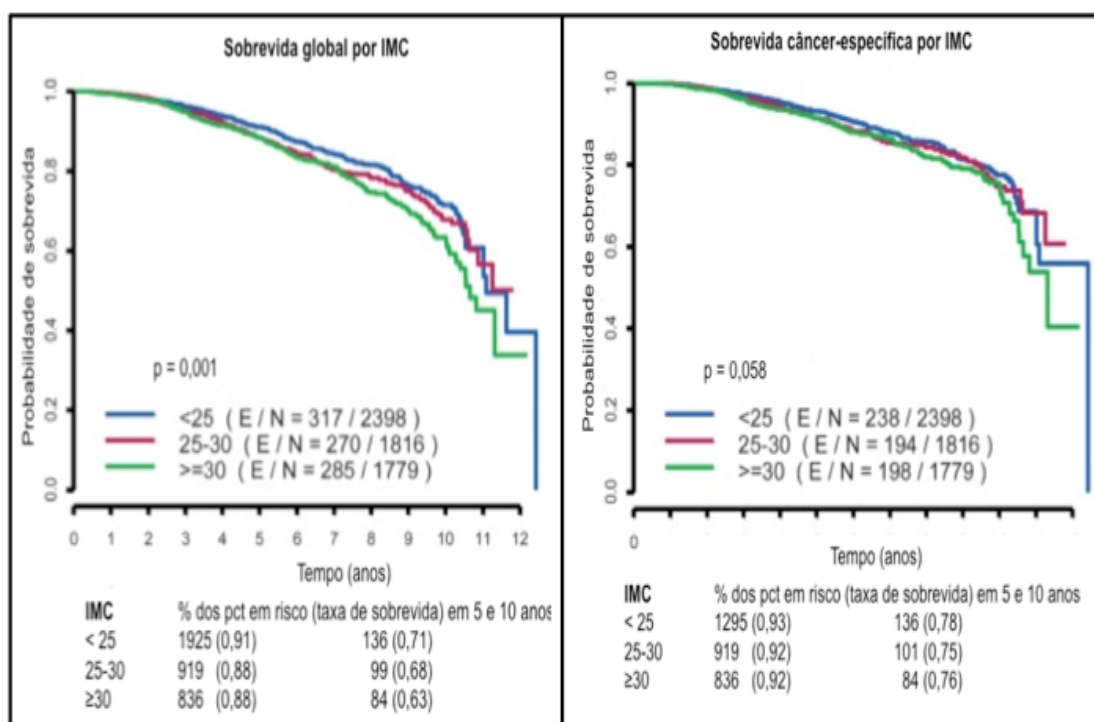
Figura 21 - Curvas de sobrevida das pacientes obesas e não obesas, no estadio IV, na pré-menopausa

Avaliando as figuras acima, foi observada uma diferença na sobrevida global das pacientes obesas e não obesas em estágio precoce (estadio I) em mulheres na pós-menopausa, apresentando significância estatística. Apesar de as figuras demonstrarem diferentes curvas de sobrevida para pacientes obesas e não obesas na pré e na pós-menopausa, não houve significância estatística entre as diferentes curvas de sobrevida.

No estudo de EWERTZ et al. (2011) foram incluídas 53816 mulheres com diferentes níveis de obesidade (peso normal, com IMC menor que 25 kg/m², sobrepeso com IMC de 25 a 29 kg/m², e obesas com IMC maior ou igual a 30 kg/m²), diagnosticadas com câncer de mama em estágio precoce, das quais 15197 foram a óbito por câncer de mama. O risco cumulativo de morte por câncer de mama ao final do período de seguimento, de trinta anos, entre pacientes com o IMC menor que 25 kg/m² foi 46,4% (IC: 95%, 44,8 a 48%), 53,4% (IC: 95%, 50,5% a 56,2%) para pacientes com IMC de 25 a 29 kg/m², e 57,2% (IC: 95%, 51,8% a 62,8%) para pacientes com IMC maior ou igual a 30.

Outro estudo dos autores JIRALERSPONG et al. (2013) realizado com 6342 mulheres com câncer de mama, com média de idade de 53 anos, agrupadas de acordo com faixas de IMC (peso normal, sobrepeso e obesas) avaliou a sobrevida global, a sobrevida livre de doença, e a sobrevida específica do câncer de mama. Os resultados indicaram que os grupos das pacientes que apresentaram sobrepeso e obesidade tiveram sobrevida global diferentes em relação as pacientes com peso normal (Figura 21). Vemos, portanto, que as pacientes com sobrepeso tiveram probabilidade de

sobrevida global maior que as pacientes com peso normal, que por sua vez tiveram melhor sobrevida global em relação as pacientes obesas, quando comparadas ao grupo das mulheres com peso normal. Nesse mesmo estudo, a análise emparelhada não mostrou significância estatística na sobrevida de pacientes obesas e com sobrepeso. Tal fato pode ser explicado por características das pacientes incluídas no estudo: mulheres com sobrepeso e obesidade apresentaram doença com estadio mais avançado ao diagnóstico, bem como tumores com graus histológicos mais elevados, quando comparadas com as mulheres com peso normal. Neste mesmo estudo, também foi avaliada a sobrevida câncer-específica, a qual mostrou significância limítrofe entre as pacientes com diferentes grupos do IMC.



Fonte: Adaptado de JIRALERSPONG et al. (2013)

Figura 22 - Curvas de sobrevida global e câncer-específica para mulheres magras, com sobrepeso e obesidade.

A Tabela 7 traz a relação entre as características clínicas das pacientes e a sobrevida livre de doença.

Tabela 7 - Relação das características clínicas com a sobrevida livre de doença. A.C.Camargo Cancer Center 2007-2010.

Co-variáveis	Recidiva da doença				p ^I	p ^{II}	Risco relativo ^{III} (IC95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Idade							
< 40	36	20,0	144	80,0	0,015	<0,001	1,00
40-60	107	12,8	730	87,2			0,457 (0,307-0,680) [#]
>60	44	11,4	341	88,6			0,659 (0,420-1,034)
Obesidade							
Não Obesa	139	12,6	965	87,4	0,113	0,088	1,00
Obesa	48	16,1	250	83,9			0,752 (0,541-1,045)
Status menopausal							
Pré-menopausa	43	17,6	202	82,4	0,033	0,024	1,00
Pós-menopausa	144	12,4	1013	87,6			0,670 (0,473-0,951)

p<0,05

I-Teste qui-quadrado;

II-Teste log-rank para a comparação das curvas de sobrevida livre da doença de Kaplan-Meier;

III-Risco relativo obtido pelo uso do modelo de riscos proporcionais de Cox univariado.

Considerando a idade, 36 (20%) das 180 mulheres com idade inferior a 40 anos apresentaram recidiva. Logo após, o grupo das pacientes que apresentaram idade entre 40 e 60 anos constituído por 837 pacientes apresentou 107 (12,8%) casos de recidiva. Seguidamente, das 385 pacientes com idade maior que 60 anos, 44 (11,4%) casos evoluíram com recorrência da doença. Dos três testes estatísticos apenas o cox univariado não revelou significância ao considerar o risco relativo de recorrência do

câncer de mama para as mulheres com a faixa etária superior a 60 anos quando comparadas às pacientes com idade inferior a 40 anos. Portanto, foi possível observar que a idade acima de 40 anos se comportou como um fator protetor em relação a recorrência do câncer de mama.

Com relação à obesidade, percebemos que 48 (16,1%) das 298 mulheres obesas apresentaram recidiva da doença, e 139 das 1104 mulheres não obesas (12,6%) apresentaram recidiva. Dessa forma, essa pesquisa mostrou que as mulheres obesas apresentaram maior proporção de recidiva do câncer de mama quando comparadas as pacientes não obesas, porém, sem significância estatística pelos métodos utilizados.

Com relação ao status menopausal, 43 (17,6%) das 245 mulheres na pré-menopausa evoluíram com recorrência, ao passo que 144 (12,4%) das 1057 pacientes na pós-menopausa tiveram recidiva da doença. Sendo assim, foi possível observar uma proporção maior de recorrência da doença em mulheres na pré-menopausa. Todos os testes estatísticos mostraram significância para essa variável.

Em uma revisão sistemática, CHLEBOWSKI et al. (2002) e PAPA et al. (2013) incluíram 29.460 mulheres diagnosticadas com câncer de mama objetivando avaliar o papel da obesidade no prognóstico de pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Os autores mostraram que a obesidade teve um impacto negativo na sobrevida global e livre de doença nessas pacientes. Porém, alguns estudos incluindo 3.727 mulheres diagnosticadas com câncer de mama não referiram a associação entre a obesidade e o

impacto negativo no prognóstico do câncer de mama câncer de mama, mostrando ainda não haver consenso na literatura.

Os autores EWERTZ et al. (2011), PAPA et al. (2013) estudaram 18.968 mulheres dinamarquesas, diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial, objetivando avaliar a associação da obesidade com a recorrência e morte por câncer de mama. As mulheres que participaram da pesquisa foram divididas em categorias de acordo com o IMC: menor de 25 Kg/m², de 25 a 29 Kg/m² e igual ou maior a 30 Kg/m². Em relação à recorrência local em dez anos, as mulheres que apresentaram IMC igual ou superior a 30 Kg/m² não representaram fator de risco em análise multivariada quando comparadas às pacientes que apresentaram IMC abaixo de 25 Kg/m² (HR = 0,74; IC 95%: 0,46 – 1,18; p = 0,20). Já nas mulheres que apresentaram IMC igual ou maior que 30 Kg/m², observou-se uma elevação de 46% no risco de desenvolver metástase em dez anos quando comparadas às pacientes como IMC abaixo de 25 Kg/ m².

O estudo dos autores JIRALERSPONG et al. (2013), com 6342 pacientes diagnosticadas com câncer de mama em estágio I e II, referiram que as mulheres com sobrepeso foram significativamente mais propensas à recorrência da neoplasia quando comparadas com as pacientes com peso normal (HR 1,18; IC: 95% 1,02-1,36; P = 0,022). Já as pacientes obesas, quando comparadas com as mulheres com peso normal não apresentaram maior propensão a recidiva da doença (HR 1,13; IC 95%: 0,98-1,31; P = 0,098).

6 CONCLUSÕES

A faixa etária entre 40 e 60 anos, pós-menopausa, e IMC menor ou igual a 25 kg/m^2 (peso normal ou baixo peso) foram as características clínicas mais frequentes nas pacientes incluídas neste estudo, representando 59,5%, 82,4% e 43,5% do total das pacientes, respectivamente. Ainda em relação ao IMC, apenas as pacientes com obesidade I apresentaram maior risco relativo de óbito por câncer de mama em relação às pacientes com baixo peso ou peso normal com significância estatística (RR = 1,759; IC95%: 1,164-2,660). O carcinoma ductal invasivo (CDI) foi o tipo histológico mais frequente, totalizando 85,8% dos casos, com grau histológico (SBR) II, (50,8% das neoplasias) e em sua maioria em estágio precoce (estadio I e II, correspondendo a 76,5% do total das neoplasias), positivos para receptores hormonais (77% de tumores positivos para receptor de estrogênio e 66% de tumores positivos para receptor de progesterona) e não amplificados para HER2 (77,4% do total das neoplasias). A hormonioterapia foi a modalidade terapêutica mais comumente utilizada além do tratamento cirúrgico (77,3% das pacientes fizeram uso dessa modalidade terapêutica).

Quando comparamos as neoplasias em pacientes obesas e não obesas, considerando a idade ao diagnóstico, observou-se maior proporção de tumores diagnosticados em faixas etárias mais elevadas em relação aos tumores diagnosticados em faixas etárias mais baixas: em pacientes com

idade menor que 40 anos, 14% das neoplasias ocorreram em pacientes obesas; na faixa etária de 40 a 60 anos, 21% dos tumores foram de pacientes obesas, e em pacientes acima de 60 anos, 23% das neoplasias foram diagnosticadas em pacientes obesas. Não houve, porém, significância estatística na associação faixa etária ao diagnóstico e obesidade ($p=0,070$). Em relação ao status menopausal ao diagnóstico, foi observada maior proporção de pacientes obesas nos tumores diagnosticados na pós-menopausa: 15% das pacientes com tumores na pré-menopausa eram obesas, e 22% das pacientes com tumores diagnosticados na pós-menopausa eram obesas, havendo significância estatística ($p=0,014$) na associação status menopausal e obesidade. Considerando apenas as neoplasias invasivas, as pacientes obesas apresentaram maior frequência nos diagnósticos de carcinoma mucinoso (23%) e carcinoma ductal (22%), e com grau histológico II (22,9% dos casos), sem significância estatística na associação tipo histológico e obesidade ($p=0,8145$) e/ou grau tumoral e obesidade ($p=0,170$). Pacientes obesas exibiram maior proporção de tumores com doença avançada ao diagnóstico, em estádios III (24,5%) e IV (38,1%) em relação aos tumores considerados precoces ao diagnóstico: estádios I (18,8%) e II (19%), havendo significância estatística ($p < 0,001$) na associação obesidade e estadiamento ao diagnóstico. Pacientes obesas apresentaram proporções semelhantes de tumores positivos (21,7%) e negativos (19,1%) para receptores de estrogênio e de progesterona (21,2% positivos e 21,4% negativos). Dos tumores com amplificação de HER2, 18,9% eram de pacientes obesas, e 11,9% dos tumores não amplificados

para HER2 eram de pacientes obesas. Não houve significância estatística da associação entre obesidade e expressão de receptor de estrogênio ($p=0,322$), progesterona ($p=0,918$) e amplificação de HER2 ($p=0,248$).

Considerando a sobrevida global, observou-se uma pior sobrevida das pacientes com obesidade I, seguidas por pacientes com obesidade II e III, em relação às pacientes com peso normal e sobrepeso, com $p=0,017$. Considerando o estadiamento tumoral ao diagnóstico, observamos diferença estatisticamente significativa entre tumores de pacientes obesas e não obesas apenas para tumores em estadio I de pacientes na pós-menopausa: obesas tiveram pior sobrevida global em relação as pacientes não obesas ($p=0,026$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre tumores de pacientes obesas e não obesas em relação à sobrevida livre de doença.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bandera EV, Chandran U, Hong CC, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. **Breast Cancer Res Treat** 2015; 150:655-66.

Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. **Int J Cancer** 2001; 91:421-30.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. **Lancet Oncol** 2002; 3:565-74.

Blitzer PH, Blitzer EC, Rimm AA. Association between teen-age obesity and cancer in 56,111 women: all cancers and endometrial carcinoma. **Prev Med** 1976; 5:20-31.

Boff A, Schappo CR, Kolhs M. Câncer de mama: perfil demográfico e fatores de risco. **Saúde Públ Santa Catarina** 2010; 3:21-31.

BRASIL. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). **Relatório do Estado Nutricional dos Indivíduos Acompanhados por período, fase do ciclo da vida e índice**. 2016. Disponível em: http://dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvan/relatorios_publicos/relatorios.php [2017 jan 12].

Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. **BJOG** 2006; 113:1160-6.

Cecilio AP, Takakura ET, Jumes JJ, et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. **Breast Cancer (Dove Med Press)** 2015; 7:43-9.

Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. **J Clin Oncol** 2002; 20:1128-43.

Cox DR. The analysis of multivariate binary data. **J Roy Stat Soc** 1972; 21:113-20.

Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. **Cancer** 2001; 92:720-9.

Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology. **Diab Vasc Dis Res** 2007; 4:32-8.

de Waard F, Baanders-van Halewijn EA. A prospective study in general practice on breast-cancer risk in postmenopausal women. **Int J Cancer** 1974; 14:153-60.

Dickson RB, Thompson EW, Lippman ME. Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1990; 37:305-16.

Dunlap SM, Chiao LJ, Nogueira L, et al. Dietary energy balance modulates epithelial-to-mesenchymal transition and tumor progression in murine claudin-low and basal-like mammary tumor models. **Cancer Prev Res (Phila)** 2012; 5:930-42.

Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care** 2012; 35:2402-11.

Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KA, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **J Clin Oncol** 2011; 29:25-31.

Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. **Lancet Oncol** 2014; 15:e279-e89.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2008. **JAMA** 2010; 303:235-41.

Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NM, Martins E, Dardes RC. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics (Sao Paulo)** 2012; 67:731-7.

Giles ED, Wellberg EA, Astling DP, et al. Obesity and overfeeding affecting both tumor and systemic metabolism activates the progesterone receptor to contribute to postmenopausal breast cancer. **Cancer Res** 2012; 72:6490-501.

Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **J Bras Patol Med Lab** 2012; 48:463-74.

Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: Ecological time-series study. **Breast** 2014; 23:180-7.

Guedes EP, Carraro L, Godoy-Matos A, Lopes AC. Obesidade: etiologia. In: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 3ª ed. 2009/2010. p.17-22. Disponível em: <URL:http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf> [2017 jan 12]

Howlader N, Altekruse SF, Li CL, et al. US incidence of Breast cancer Subtypes Defined by Joint Hormone receptor and Her2 Status. **J Natl Cancer Inst** 2014; 106:dju055.

Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. **J Clin Oncol** 2010; 28:4058-65.

Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. **Carcinogenesis** 2010; 31:83-9.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. **Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. Available from: <URL:<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>> [2017 jan 12]

[IBGE]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. Disponível em: <URL:<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/imprensa/ppts/0000000108.pdf>>. [2017 jan 12]

Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. **Ann Oncol** 2013; 24:2506-14.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-81.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. **WHO classification of tumours of the breast**. 4th ed. Lyon: IARC; 2012. (IARC WHO Classification of Tumours, nº 4)

Lehtimäki T. **Screen-detected breast cancer and prognosis**. Helsinki; 2013. [Dissertação de Mestrado-Helsinki University Central Hospital and Institute for Molecular Medicine Finland].

Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. **Endocr Relat Cancer** 2006; 13:279-92.

Mulcahy N. **Strong evidence: obesity tied to 11 cancers**. February 28, 2017. Available from: <URL:<http://www.medscape.com/viewarticle/876410>> [2017 mai 12]

Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, et al. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. **Rev Bras Ginecol Obstetr** 2009; 31:219-23.

Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. **J Atheroscler Thromb** 2011; 18:629-39.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003**. 2004. Sobrepeso e obesidade; p.69-80. Disponível em: <URL:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inquerito_domiciliar_comportamentos_risco_doencas_transmissiveis.pdf> [2016 dez 15]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2014 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, INCA; 2014a.

Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia: carcinoma de mama.** 2014b. Disponível em: <URL:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf> [2016 dez 12]

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2015. p.20-62.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2016 incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tipos de câncer: mama-fatores de risco.** Disponível em: <URL:http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores_de_risco_1> [2017 fev 20].

Ministério da Saúde. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2016.** (VIGITEL 2016). Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf> [2017 mai.12]

[NCI] National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). **Cancer stat facts: female breast cancer.** Released April 14, 2017. Available from: <URL:<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>> [2017 mai.12]

Papa AM, Pirfo CBL, Murad AM, Ribeiro GMQ, Fagundes TC. Impacto da obesidade no prognóstico do câncer de mama. **Rev Bras Oncol Clín** 2013; 9:25-30.

Pathak DR, Whittemore AS. Combined effects of body size, parity, and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries. **Am J Epidemiol** 1992; 135:153-68.

Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 casos. **Rev Bras Cancerol** 2013; 59:351-9.

Pinheiro AB, Barreto-Neto NJS, Rio JA, et al. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. **Rev Bras Mastol** 2014 24:76-81.

Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. **Nat Rev Cancer** 2008; 8:915-28.

Pourzand A, Fakhree MBA, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. **Breast Cancer (Auckl)** 2011; 5:87-92.

Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat** 2010; 123:627-5.

Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. **J Steroid Biochem Mol Biol** 1991; 40:841-9.

Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. **Eur J Cancer** 2008; 44:293-7.

Schaffer A, Koushik A, Trottier H et al. Insulin-like growth factor-I and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007; 16:716-22.

Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. **Am J Clin Nutr** 1987; 45:277-82.

Silva PA, Riul SS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Reben Brasília** 2011; 64:1016-21.

Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:3780-6.

Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. **Endocr Relat Cancer** 2007; 14:189-206.

Yamamoto Y, Ibusuki M, Nakano M, Kawasoe T, Hiki R, Iwase H. Clinical significance of basal-like subtype in triple-negative breast cancer. **Breast Cancer** 2009; 16:260-7.

Yamamoto Y, Iwase H. Clinicopathological features and treatment strategy for triple-negative breast cancer. **Int J Clin Oncol** 2010; 15:341-51.

Yang T, Yang Y, Liu S. Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality: evidence from a meta-analysis. **J Breast Cancer** 2015; 18:264-70.

Wen SI, Li Y, Han Y, et al. Epidemiological and clinicopathological trends of breast cancer in Chinese patients during 1993 to 2013. **Medicine (Baltimore)** 2015; 94:e820.

Anexo 1 - Estadiamento do câncer de mama (TNM 7ª edição 2009)

ESTÁGIO	ESTADIAMENTO
Estágio 0	Tis N0 M0
Estágio IA	T1 N0 M0
Estágio IB	T0 N1mi M0, T1 N1mi M0
Estágio IIA	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0
Estágio IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Estágio IIIA	T0 N2 M0, T1 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0
Estágio IIIB	T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0
Estágio IIIC	Qualquer T N3 M0
Estágio IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Anexo 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 21 de janeiro de 2015.

Ao
Dr. Victor Piana de Andrade.
Aluno: **Nadjara Marcele do Nascimento Silva**

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2004/15
“Características clínico-patológicas do câncer de mama associado à obesidade”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 21/01/2015, **aprovaram** a realização do projeto e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração sobre Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Mastologia;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Anatomia Patológica;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa