

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**



**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA**

**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA**

**TAMIRES REGINA DA SILVA CUNHA**

**Perfil nutricional e sua correlação com os principais fatores prognósticos em  
mulheres com câncer de mama submetidas à tratamento cirúrgico**

Rio de Janeiro/RJ

Abril, 2018

**TAMIRES REGINA DA SILVA CUNHA**

**Perfil nutricional e sua correlação com os principais fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama submetidas à tratamento cirúrgico**

Trabalho de conclusão de curso em forma de artigo científico apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do (a) Residência Multiprofissional.

**Orientador(a):** Rachel Souza Thompson Motta

**Coorientador(a):** Isabel Cristina de Almeida Santiago

Rio de Janeiro/RJ

Abril, 2018

## **Perfil nutricional e sua correlação com os principais fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama submetidas à tratamento cirúrgico**

*Nutritional profile and its correlation with the main prognostic factors in women with breast cancer undergoing surgical treatment*

Tamires Regina da Silva Cunha<sup>1\*</sup>; Isabel Cristina de Almeida Santiago<sup>2</sup>; Rachel Souza Thompson Motta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nutricionista. Pós-graduanda em Nutrição oncológica. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Nutricionista. Mestre em Avaliação de Tecnologia em Saúde pelo Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro. Serviço de Nutrição e Dietética. Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Nutricionista. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro. Serviço de Nutrição e Dietética. Hospital do Câncer III, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

\*Autor Correspondente:

Nome: Tamires Regina da Silva Cunha

Endereço: Rua Cento e Sessenta e Sete A, nº 16, Caetés I, Abreu e Lima – Pernambuco, Brasil.

E-mail: [tamires\\_rs@hotmail.com](mailto:tamires_rs@hotmail.com)

Trabalho realizado no Hospital de Câncer III, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse: nada a declarar

## Resumo

**Objetivo:** Analisar a associação do estado nutricional e glicemia de jejum com os principais fatores prognósticos tumorais no câncer de mama invasivo em mulheres submetidas à tratamento cirúrgico. **Métodos:** Estudo retrospectivo com mulheres maiores de 18 anos, diagnosticadas com câncer de mama invasivo, admitidas para tratamento cirúrgico no Hospital de Câncer III – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. As variáveis coletadas foram: idade, Índice de Massa Corporal (IMC), comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus), quimioterapia neoadjuvante, estado menopausal, glicemia de jejum, estadiamento clínico e marcadores tumorais (Receptor de Estrogênio e Progesterona/Her-2/Ki 67). Os dados categóricos foram expressos pela frequência e percentual e os dados numéricos pela média e desvio padrão. A análise estatística foi realizada através dos testes de: Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Qui-quadrado de Pearson e Sperman. P-valores <0,05 foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** 166 pacientes participaram da pesquisa. A média de idade foi de 59,1 ( $\pm 12,4$ ) anos e a média de glicemia de jejum foi 109,5  $\pm$  23,7 mg/dL. De acordo com o IMC, 62,1% da amostra foi classificada com excesso de peso. O IMC elevado estava associado a presença de hipertensão e hiperglicemia, e não foi observada associação com fatores prognósticos. A hiperglicemia estava relacionada com idade mais avançada, maior comprometimento linfonodal, receptor hormonal positivo e estado pós-menopausal. **Conclusão:** O estado nutricional classificado pelo IMC não foi associado com fatores prognósticos no câncer de mama, sugerindo a necessidade de outros métodos antropométricos complementares para melhor diagnóstico nutricional.

**Palavras-chave:** Neoplasias da mama; Estadiamento de neoplasias; Prognóstico; Estado Nutricional; Obesidade; Hiperglicemia.

## Abstract

**Objective:** To analyze the association of nutritional status and fasting glycemia with the main tumor prognostic factors in breast cancer in women undergoing surgical treatment.

**Methods:** Retrospective study with women over 18 years of age, diagnosed with invasive breast cancer, admitted for surgical treatment at Cancer Hospital III - José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute. The variables collected were: age, body mass index (BMI), comorbidities (Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus), neoadjuvant chemotherapy, menopausal status, fasting glycemia, clinical staging and tumor markers (Estrogen Receptor and Progesterone / Her-2 / Ki 67). The categorical data were expressed by the frequency and percentage and the numerical data by mean and standard deviation. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Pearson's Chi-square and Spearman tests. P-values <0.05 were considered statistically significant. **Results:** 166 patients participated in the study. The mean age was 59.1 ( $\pm$  12.4) years and the mean fasting blood glucose was 109.5  $\pm$  23.7 mg / dL. According to the BMI, 62.1% of the sample was classified as overweight. High BMI was associated with the presence of hypertension and hyperglycemia, and no association with prognostic factors was observed. Hyperglycemia was related to older age, increased lymph node involvement, hormone receptor positive and postmenopausal status.

**Conclusion:** The nutritional status classified by BMI was not associated with prognostic factors in breast cancer, suggesting the need for other complementary anthropometric methods for better nutritional diagnosis.

**Keywords:** Breast neoplasms; Staging of neoplasias; Prognosis; Nutritional status; Obesity; Hyperglycemia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais incidente de câncer em mulheres em todo o mundo, pois representa 25% de todos os cânceres a nível mundial e 29,5% de todos os casos no Brasil. É o primeiro tumor mais frequente na população feminina em todas as regiões do país, com exceção do Norte, e a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento (1).

A neoplasia mamária é multifatorial, envolvendo fatores biológico-endócrinos, vida reprodutiva, envelhecimento, história familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama), comportamento e estilo de vida. Além desses, o consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante também são considerados agentes potenciais para o seu desenvolvimento. Sua prevenção está associada com mudanças no estilo de vida, cerca de 30% dos casos de câncer de mama podem ser evitados com a prática de atividade física regular, alimentação saudável e controle do peso corporal (1).

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos. A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo e tem causas multifatoriais (2). Além de estar relacionada com hipertensão, diabetes e outras doenças crônicas não transmissíveis, foi associada com o desenvolvimento de 13 tipos de câncer, entre eles o câncer de mama pós-menopausa (3). O sobrepeso e a obesidade em pacientes com câncer de mama estão relacionados ao pior prognóstico e desfecho clínico (4).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), os mecanismos biológicos que estão ligados ao excesso de peso, como a hiperinsulinemia, resistência à insulina, modificação do metabolismo dos hormônios sexuais, regulação positiva de fatores de crescimento semelhantes à insulina, inflamação crônica, alterações na função imune, alterações na produção de adipocinas, fatores de crescimento vascular produzidos pelo tecido adiposo e o estresse oxidativo estão envolvidos no processo de carcinogênese (3).

Alguns estudos apontaram certas causas para um pior desfecho clínico nas pacientes obesas com câncer de mama, entre elas estão: associação com outras

comorbidades, estágio mais avançado ao diagnóstico, características tumorais desfavoráveis, crescimento mais rápido do tecido tumoral devido a defeitos na imunidade celular, estado pró-inflamatório e influências hormonais, dentre elas níveis elevados de estrogênio e insulina (5).

Algumas medidas antropométricas podem ser aferidas para quantificar o excesso de peso corporal, entre elas, o Índice de Massa Corporal (IMC), que é calculado através da divisão do peso em quilogramas (kg) pela estatura em metros (m) elevada ao quadrado,  $\text{kg/m}^2$ . É o método mais utilizado para avaliação da adiposidade corporal, por ser considerado simples, prático e sem custo, sendo um bom indicador para a classificação da obesidade (6).

Estudos vêm sendo desenvolvidos para estudar a relação do IMC com os fatores prognósticos no câncer de mama (7). O fator prognóstico constitui um marcador associado à sobrevida global, sendo um parâmetro de como será o curso clínico, envolvendo o risco de recidiva de doença ou de morte. Seu estudo permite analisar, de forma mais específica, o comportamento do tumor de acordo com a sua evolução, permitindo um maior desenvolvimento da terapia adjuvante (8).

A classificação dos fatores prognósticos na neoplasia mamária é realizada segundo a condição do paciente e aspectos tumorais. Os principais fatores prognósticos relativos ao tumor são: tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho, presença de receptores hormonais e marcadores tumorais, e invasão linfonodal. Em relação ao hospedeiro: idade ao diagnóstico, histórico familiar, índice de massa corporal (IMC), estado nutricional, além de outras características genéticas que não estão bem estabelecidas (9).

O tamanho do tumor associado com a condição dos linfonodos axilares são os dois indicadores prognósticos mais importantes para câncer de mama, consensuado na base do estadiamento TNM, estabelecido pela União Internacional Contra o Câncer. O tamanho do tumor está diretamente relacionado ao risco de recidiva e comprometimento linfonodal, ou seja, os tumores de menor tamanho estão relacionados a um melhor prognóstico tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de doença (10).

O grau histológico reflete o potencial de malignidade do tumor indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização, quando usado em conjunção com o estágio da doença, pode melhorar a predição do desfecho(11). A idade também está relacionada

como fator prognóstico importante no câncer de mama, apesar das divergências apresentadas em vários estudos, existe uma certa preponderância de investigações que destacam a faixa etária de pacientes com 40-59 anos, como sendo a que apresenta o melhor prognóstico. Por outro lado, o pior prognóstico estaria destinado ao grupo de mulheres com idade mais avançada (> 75 anos) e mulheres jovens (< 35 anos) (12-13).

Os receptores hormonais (RH) são proteínas que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares. Os mais estudados no câncer de mama são os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP). Cerca de dois terços dos carcinomas de mama são RH positivos (RE e/ou RP), e esta positividade está altamente associada a um prognóstico mais favorável e melhor resposta à terapia hormonal, comparado com pacientes com tumores RH negativos (13).

O Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER-2) é um biomarcador também usado como fator de prognóstico. A sua super expressão está associada a maior agressividade biológica do tumor e a resistência a alguns tipos de tratamento. O HER-2 codifica uma proteína de membrana das células tumorais que faz estas se desenvolverem mais rápido e aumentarem a sua duplicação, tornando os tumores mais agressivos (14).

O Ki67, também é um biomarcador bastante estudado e relacionado como fator de prognóstico. É uma proteína nuclear expressa em células em proliferação e ausente em células em repouso. Sua utilização como um marcador de proliferação celular mostrou que quanto maior seu índice (%) maior a proliferação celular e menor a sobrevida do paciente. O Ki-67 pode ser usado para dividir pacientes como de bom prognóstico ou grupos de mal prognóstico (15).

Estudos apontam que a glicemia de jejum elevada também está associada ao crescimento tumoral e um pior prognóstico no câncer de mama, pelo fato de que a hiperglicemia está relacionada com diversas alterações metabólicas (16-17).

Considerando que o conhecimento da correlação entre o estado nutricional e os principais fatores prognósticos em pacientes com câncer de mama possibilita uma melhor compreensão da população atendida e o estabelecimento de uma abordagem nutricional mais efetiva, o objetivo principal do presente estudo foi analisar esta associação em mulheres submetidas à tratamento cirúrgico no Hospital de Câncer III (INCA III).

## MÉTODOS

### *Desenho do estudo*

Estudo observacional, transversal, retrospectivo, com pacientes admitidas para cirurgia oncológica no Serviço de Mastologia do Hospital de Câncer III – INCA no período de Outubro à Dezembro de 2016.

*Crítérios de elegibilidade:* pacientes do sexo feminino, acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama invasivo, admitidas nas enfermarias cirúrgicas para tratamento curativo no HCIII.

*Crítérios de exclusão:* mulheres submetidas à reconstrução tardia, cirurgia paliativa e/ou ausência de informações em prontuário hospitalar

### *Coleta de dados*

Para coleta de dados foram utilizadas Fichas de Admissão desenvolvidas pelo Serviço de Nutrição da mesma Instituição e registros em prontuário eletrônico. As variáveis coletadas foram:

*Idade:* o número de anos completos na data da internação, a partir da data de nascimento. Foram classificadas como idosas as pacientes acima de 60 anos.

*Comorbidades:* Presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM).

*Estadiamento clínico atual:* Extensão da neoplasia maligna preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), denominado Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (tamanho tumoral, invasão linfonodal, metástase e grau) (18).

*Antropometria:* Peso e estatura aferidos no momento da internação e classificação do IMC segundo OMS (2) para adultos e OPAS (19) para idosos.

*Glicemia em jejum:* Verificada por intermédio de exame bioquímico, realizado na rotina pré-operatória no INCA. O resultado foi coletado no prontuário eletrônico no dia da admissão. Foram adotados os seguintes parâmetros: <100 mg/dL (glicemia normal), 100-125 mg/dL (tolerância à glicose diminuída) e  $\geq$ 126 mg/dL (Diabetes Mellitus) (20).

*Marcadores tumorais:* presença ou ausência dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona), expressão do HER-2 e %Ki67.

*Estado menopausal:* Estado de pré ou pós menopausa referido no momento da internação.

### ***Análise Estatística***

Os dados coletados foram analisados de forma anônima com o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* versão 22.0.

A descrição da amostra foi realizada utilizando frequência e porcentagem para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as variáveis numéricas. Foram utilizados o teste Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Mann-Whitney para comparação de médias em dois ou mais grupos, teste Qui-quadrado de Pearson para associar duas variáveis categóricas e coeficiente de correlação de Sperman para realizar associação linear entre duas variáveis numéricas, sendo considerado como estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ .

### ***Questões Éticas***

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA sob número CAAE 73374417.3.0000.5274.

## RESULTADOS

Dentre as 287 pacientes admitidas, foram selecionadas 166 pelos critérios de elegibilidade da pesquisa.

A média de idade das mulheres estudadas foi de  $59,1 \pm 12,4$  anos, numa variação de 31 a 92 anos, sendo metade da amostra idosa; 80,7% relataram estar na pós menopausa. Com relação a glicemia de jejum, 62% das pacientes estavam na classificação acima de 99 mg/dL, sendo a média de  $109,5 \pm 23,7$  mg/dL. No que se refere as variáveis antropométricas, o IMC médio foi de  $28,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>. As características da amostra relacionadas as variáveis clínicas, antropométrica e tumorais, encontram-se nas tabelas 1 e 2.

A tabela 3 demonstra a associação das médias do IMC e glicemia de jejum com os principais fatores prognósticos tumorais no câncer de mama. Não foi observada associação do IMC médio com os fatores prognósticos. As mulheres com maiores médias de glicemia de jejum, apresentavam significativamente idade mais avançada, maior comprometimento linfonodal, receptor de progesterona e estrogênio positivo e estavam no estado pós-menopausa.

Ao avaliar a associação das categorias do IMC com a presença de comorbidades, observou-se que a maioria dos pacientes hipertensos eram obesos (51,1%) ( $p < 0,05$ ). Esta associação não foi observada entre pacientes diabéticas (Tabela 4). Na associação do IMC com níveis de glicemia foi verificado que pacientes com glicemias mais elevadas apresentavam média de IMC maior, como mostra a tabela 5.

Não foi observada diferença significativa entre médias de glicemia de jejum das pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante ( $112,7 \pm 28,6$  mg/dL) e as que não realizaram ( $106,9 \pm 18,6$  mg/dL).

Ao analisar as categorias de IMC com os fatores prognósticos de toda a amostra não foi observada associação significativa, também foi feita a análise estratificando a amostra segundo estado menopausal e não houve diferença significativa entre os grupos.

A média do Ki67 na amostra total foi de  $34,1 \pm 26,1\%$  e quando correlacionado com IMC e glicemia de jejum não foi observada relação significativa.

**Tabela 1. Características clínicas, demográficas e antropométricas em mulheres com câncer de mama**

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b>		
≤ 39	12	7,2
40-49	28	16,9
50-59	43	25,9
60-69	51	30,7
≥ 70	32	19,3
<b>Quimioterapia neoadjuvante</b>		
Sim	74	44,5
Não	92	55,5
<b>Hipertensão Arterial</b>		
Sim	90	54,2
Não	76	45,8
<b>Diabetes Mellitus</b>		
Sim	27	16,3
Não	139	83,7
<b>Classificação do IMC</b>		
Baixo peso	14	8,4
Eutrofia	49	29,5
Sobrepeso	38	22,9
Obesidade	65	39,2
<b>Classificação da glicemia</b>		
Até 99 mg/dl	63	38,2
100-125 mg/dl	81	49,1
≥126 mg/dl	21	12,7

IMC: Índice de Massa Corporal

**Tabela 2. Distribuição de pacientes com câncer de mama invasivo segundo características tumorais**

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tamanho do tumor</b>		
T1 ( $\leq$ 2cm)	65	39,2
T2 (2-5 cm)	62	37,3
T3 ( $>$ 5 cm)	16	9,6
T4 (*)	23	13,9
<b>Invasão linfonodal</b>		
N0	87	52,4
N1	51	30,7
N2	24	14,5
N3	04	2,4
<b>Metástase</b>		
Sim	01	0,6
Não	165	99,4
<b>Grau</b>		
G1	23	13,8
G2	75	45,2
G3	68	41
<b>Receptor Estrogênio</b>		
Positivo	134	80,7
Negativo	32	19,3
<b>Receptor Progesterona</b>		
Positivo	123	74
Negativo	43	26
<b>HER-2</b>		
Positivo	23	13,9
Negativo	143	86,1

(\*): Tumor de qualquer tamanho com invasão para pele ou parede torácica

**Tabela 3. Associação entre Glicemia de jejum e Índice de Massa Corporal com fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama invasivo**

Variável	IMC			GLICEMIA EM JEJUM		
	N	Média±DP	<i>p</i> valor	N	Média±DP	<i>p</i> valor
<i>Idade (anos)</i>						
≤ 39	12	26,89±4,07		12	97,25±8,04	
40-49	28	29,30±6,50		28	109,21±33,31	
50-59	43	29,40±5,93	0,58	43	106,65± 21,01	<b>0,01</b>
60-69	51	29,22±5,80		51	112,57± 20,96	
≤ 70	32	28,12±5,91		32	113,25±24,43	
<i>Tamanho do tumor</i>						
T1	65	28,38 ± 6,12		65	110,25 ± 24,54	
T2	62	29,34 ± 5,73	0,63	62	108,06 ± 17,81	0,78
T3	16	27,90 ± 4,88		16	102,50 ± 9,79	
T4	23	29,86 ± 6,12		23	116,09 ± 37,83	
<i>Invasão linfonodal</i>						
N0	87	29,17 ± 5,67		87	107,36 ± 20,34	
N1	51	28,16 ± 6,15	0,43	51	107,02 ± 20,02	<b>0,03</b>
N2	24	29,29 ± 6,33		24	118,21 ± 35,52	
N3	4	30,19 ± 2,82		4	135,25 ± 31,05	
<i>Metástase</i>						
Não	165	28,90 ± 5,87	0,94	165	109,56 ± 23,77	0,72
Sim	1	29,31		1	99,00	
<i>Grau</i>						
G1	23	29,06 ± 5,23		23	106,61 ± 18,39	
G2	75	29,12 ± 5,80	0,79	75	112,84 ± 28,64	0,36
G3	68	28,60 ± 6,17		68	106,78 ± 18,55	
<i>Estado menopausal</i>						
Pré	32	28,45 ± 6,40	0,58	32	103,00 ± 18,57	<b>0,02</b>
Pós	134	29,01 ± 5,73		134	111,04 ± 24,58	
<i>Receptor de progesterona</i>						
Positivo	123	29,36 ± 5,89	0,11	123	111,64 ± 24,96	<b>0,01</b>
Negativo	43	27,59 ± 5,61		43	103,35 ± 18,60	
<i>Receptor de estrogênio</i>						
Positivo	134	29,09 ± 5,89	0,52	134	110,89 ± 24,20	<b>0,03</b>
Negativo	32	28,09 ± 5,69		32	103,66 ± 20,88	
<i>HER-2</i>						
Negativo	143	28,86 ± 5,84	0,65	143	110,44 ± 24,94	0,4
Positivo	23	29,16 ± 6,06		23	103,61 ± 12,61	

IMC: Índice de Massa Corporal; DP: desvio padrão

**Tabela 4. Associação de Índice de Massa Corporal com comorbidades em mulheres com câncer de mama invasivo**

Variável	IMC				P valor
	Baixo peso (%)	Eutrofia (%)	Sobrepeso (%)	Obesidade (%)	
<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>					
Não (n=76)	10,5	31,6	32,9	25,0	<b>0,03</b>
Sim (n=90)	6,7	27,8	14,4	51,1	
<i>Diabetes Mellitus</i>					
Não (n=76)	7,9	28,8	23,7	39,6	0,86
Sim (n=90)	11,1	33,3	18,5	37,0	

IMC: Índice de Massa Corporal

**Tabela 5. Associação entre Glicemia de jejum e Índice de Massa Corporal em mulheres com câncer de mama**

<b>Glicemia de jejum</b>	<b>IMC (Média±DP)</b>	<b>P valor</b>
≤ 99 mg/dl	27,6±5,04	
100-125 mg/dl	29,9 ±5,09	<b>0,03</b>
≥126 mg/dl	28,6 ±7,13	

IMC: Índice de Massa Corporal

## DISCUSSÃO

Os achados deste estudo com relação as características tumorais apontaram que 80,7% das pacientes analisadas apresentavam tumores RE positivos, assemelhando com dados de Aderson et al. que revelou que essa característica tumoral compreende mais de 75% de todos os casos de câncer de mama (21). A literatura aponta que tumores com superexpressão ou amplificação do HER-2 acometem cerca de 15% dos pacientes com câncer invasivo(12); nesta amostra 13,9% das mulheres apresentavam HER-2 positivo. O Ki67 médio do presente estudo foi de 34,1%. Um ponto de corte padrão para o índice Ki-67 ainda não foi estabelecido, devido as variadas metodologias, com uma faixa de 3,5% a 34%, porém, são pontos de cortes inconclusivos. Sabe-se que o Ki-67 é um importante preditor de tratatamento neoadjuvante ou adjuvante, e quanto maior seu índice (%) maior a proliferação celular e menor a sobrevida. A literatura relata que células saudáveis da mama expressam ki-67 inferior a 3% (15).

A idade no diagnóstico também é um importante fator prognóstico, neste estudo metade da amostra encontrava-se na classificação de idoso (> 60 anos) e 24% tinham idade até 50 anos, semelhantemente aos dados da literatura que mostra que aproximadamente 50% dos casos de câncer de mama ocorrem em mulheres com 65 anos de idade ou mais (22) e 20% dos casos em mulheres com menos de 50 anos (12)

Na presente pesquisa, de acordo com o IMC, mais da metade da amostra (62,1%) apresentavam excesso de peso (39,2% sobrepeso e 22,9% obesidade). Esse cenário também foi observado por Hankó-Bauer *et al.*, que ao analisar a obesidade nas mulheres portadoras de câncer de mama, verificou que 62,45% da amostra apresentavam excesso de peso e obesidade (33,07% e 29,38%, respectivamente) (10).

O número de casos de sobrepeso e obesidade é crescente em todo mundo. No Brasil, 50,5% das mulheres apresentam excesso de peso (23), o que sugere que é comum mulheres com câncer de mama apresentarem também excesso de peso. Sabe-se que a obesidade está associada tanto a um maior risco de desenvolver o câncer de mama, quanto a um pior prognóstico da doença, porém, sua relação ainda é complexa (12). Estudos mostram que a principal hipótese é que o excesso de tecido adiposo promove um desequilíbrio hormonal, aumento da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) circulantes e que a produção dos fatores pró-inflamatórios pelos

adipócitos, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina e proteína C reativa, induzem à progressão do ciclo celular e à inibição da apoptose, aumentando o risco de desenvolvimento do câncer. Além disso, acredita-se que estes fatores mencionados promovam a superexpressão de oncogenes (24), estresse oxidativo e alterações na função imune (3).

No atual estudo, analisamos a relação entre o estado nutricional e fatores prognósticos e não foi observada associação significativa entre o IMC com tamanho do tumor, comprometimento linfonodal, metástase, grau histológico, receptores hormonais, HER-2 e Ki67, o que diverge dos resultados de outros estudos que ao relacionar a obesidade com fatores prognósticos, observaram que mulheres com câncer de mama que apresentavam excesso de peso tinham tumores maiores e comprometimento linfonodal (10-25-26). Daling et al., ao estudar a relação do IMC com marcadores tumorais em 1177 mulheres norte-americanas com câncer de mama invasivo, verificou que mulheres que estavam no quartil mais alto do IMC, tinham tumores maiores, grau histológico mais elevado, receptores de estrogênio negativos e maior expressão do Ki-67, quando comparados com os tumores de mulheres que estavam no primeiro quartil do IMC (27).

Atualmente, existem diversas medidas antropométricas para avaliar excesso de gordura nos indivíduos, entre elas, o índice de massa corporal (IMC), que é o método mais utilizado para classificação de sobrepeso ou obesidade nas populações adultas, por ser simples, rápido, de fácil aplicabilidade e mensuração. No entanto, quando comparado a métodos de avaliação da composição corporal, o IMC demonstra uma estimativa imprecisa da massa de gordura e da massa magra. Alguns autores já questionam o seu uso com o propósito de diagnosticar a gordura corporal (28).

Neste estudo, não aplicamos outras variáveis antropométricas para analisar distribuição de gordura corporal, como perímetro da cintura (PC) e Razão cintura-quadril (RCQ). Felden e Figueiredo, em um estudo brasileiro, ao observar a relação da distribuição da gordura corporal e câncer de mama, revelou que mulheres com PC > 88cm apresentaram 2,08 vezes mais chance de desenvolver a doença do que aquelas com as medidas normais e não foi encontrada associação entre o IMC e a RCQ com ocorrência de câncer de mama(29). Uma pesquisa realizada na mesma Instituição com 2040 mulheres com câncer de mama, com perfil semelhante das participantes do estudo atual, verificou que pacientes com maior adiposidade abdominal (PC e RCQ) apresentaram maior tamanho tumoral e comprometimento linfonodal; e ao analisar o IMC com os

fatores prognóstico não foi observada diferença significativa (30). O que pode sugerir que a obesidade abdominal é mais sensível para analisar a relação do excesso de peso com os fatores prognósticos no câncer de mama do que avaliar a obesidade global.

Com relação à comorbidades, mais da metade da amostra (54,2%) apresentavam HAS. Segundo o Ministério da Saúde, 25,7% da população possui esta patologia. A relação da hipertensão com o câncer de mama ainda é inconsistente na literatura. Um estudo revelou que a presença de hipertensão antes do diagnóstico de câncer de mama estava associada a uma pior sobrevida, particularmente em mulheres afro-americanas(31). Os resultados de pesquisas com modelos animais e estudos com humanos sugeriram que a hipertensão pode aumentar a resposta a carcinogênicos e iniciar o processo de carcinogênese. Porém, mais estudos são necessários para compreender essa associação (32).

No que se refere à Diabetes Mellitus, 16,3% das mulheres participantes desta pesquisa apresentavam esta comorbidade, corroborando com um estudo realizado no México, com mulheres com câncer de mama invasivo, que verificou 15% de diabéticas numa amostra com 265 pacientes (16). Nesta pesquisa, apesar do baixo percentual de pacientes diabéticas, mais da metade da amostra (62%) apresentavam hiperglicemia no pré-cirúrgico (glicemia > 99mg/dL). Dentre as pacientes não diabéticas 51,8% apresentavam glicemia entre 100-125 mg/dL, estando na categoria de risco aumentado para o desenvolvimento da comorbidade, e 4,3% das mulheres apresentavam glicemia  $\geq 126$  mg/dL, classificadas na categoria de indicador de Diabetes Mellitus, de acordo a Associação Americana de Diabetes (18). Estudo recente com portadoras de câncer de mama observou níveis mais altos de glicemia e insulina em pacientes não-diabéticas (33).

No presente estudo, a hiperglicemia associou-se significativamente à idade mais avançada, maior comprometimento linfonodal, receptores hormonais positivos e estado pós-menopausa. Em consonância com um estudo semelhante, realizado na mesma Instituição, que revelou que mulheres com glicemia de jejum acima de 100 mg/dL no pré-operatório apresentavam tumores maiores e menor sobrevida (30). Villarreal-Garza observou redução da sobrevida nas pacientes com hiperglicemia, diabéticas ou não, com maior risco de óbito nas mulheres com glicemia sérica superior a 130 mg/dL(16). Estudos apontam associação da hiperglicemia com um pior prognóstico no câncer de mama e tumores maiores (16-17). Segundo Erickson *et al.* a hiperglicemia pode influenciar diretamente a progressão e os resultados do câncer de mama através de vários

mecanismos, incluindo caminhos mediados por altos níveis de insulina e fatores de crescimento semelhantes a insulina, hormônios sexuais e marcadores inflamatórios (17).

Semelhantemente com nossos resultados, um estudo realizado com mulheres portadoras de câncer de mama no Sul do Brasil, não identificou associação significativa do estado menopausal com características tumorais e variáveis antropométricas (29).

Os achados atuais demonstram que o estado nutricional, classificado de acordo com o IMC, não associou-se com os fatores prognósticos. O que pode sugerir a necessidade de outros métodos antropométricos complementares, como perímetro da cintura, razão cintura-quadril, para melhor diagnóstico nutricional. No entanto, pacientes que apresentavam hiperglicemia de jejum tinham idade mais avançada, maior comprometimento linfonodal, receptores hormonais positivos e estavam no estado pós menopausa. Considerando que o excesso de peso e a hiperglicemia são fatores de risco modificáveis pode-se adotar novas condutas para melhor intervenção nutricional.

## REFERÊNCIAS

- 1- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2017. Rio de Janeiro: INCA:33-34.
- 2- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation, 2000. WHO Technical Report Series (894). Geneva.
- 3- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
- 4- Rock C, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya K, Schwartz A et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012;62(4):242-274.
- 5- Carmichael A. Review article: Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2006;113(10):1160-1166.
- 6- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO. 4.ed. - São Paulo, SP, p 15.
- 7- Kamineni A, Anderson M, White E, Taplin S, Porter P, Ballard-Barbash R et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. Cancer Causes & Control. 2012;24(2):305-312.

- 8- Diana C, Diana E, Alzamora N, Vilanova A, Climent J, Albaladejo C. Factores pronósticos del cáncer de mama. Modelo predictivo. *Clinical and Translational Oncology*. 2004;6(8):472-482.
- 9- Batschauer A. Avaliação hemostática e molecular em mulheres com câncer de mama receptor hormonal negativo [Dissertação]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia; 2009.
- 10- Hankó-Bauer O, Georgescu R, Coros M, Boros M, Barsan I, Stolnicu S. Correlation between obesity and prognostic/predictive parameters with emphasis on the importance of lymph node metastases in patients with invasive breast carcinoma. *Polish Journal of Pathology*. 2017;1:33-39.
- 11- Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights: Pathology*. 2015;8:23-31.
- 12- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin J, Friedman E, Slingerland J. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(5):378-397.
- 13- Abreu E, Koifman S. Fatores Prognóstico no câncer de mama feminina. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002;48(1):113-31.
- 14- Buitrago F, Gilberto Uemura G, Sena M. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Com. Ciências Saúde - 22 Sup 1:S69-S82*, 2011.
- 15- Pathmanathan N, Balleine R. Ki67 and proliferation in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2013;66(6):512-516.
- 16- Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L et al. Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:1-8.

- 17- Erickson K, Patterson R, Flatt S, Natarajan L, Parker B, Heath D et al. Clinically Defined Type 2 Diabetes Mellitus and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(1):54-60.
- 18- Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA,2004. 254p.
- 19- Organização Pan-Americana de Saúde. Informe preliminar da 36ª Reunión del Comité Asesor de Investigaciones em Salud : Encuesta Multicéntrica - Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) em América Latina y el Caribe; 2002.
- 20- ADA, American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes (2017). *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1).
- 21- Anderson W, Chatterjee N, Ershler W, Brawley O. Estrogen Receptor Breast Cancer Phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002;76(1):27-36.
- 22- Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrada S et al. Breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 2004;101(6): 1302-1310.
- 23- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.*
- 24- Barros A, Barros M. HER e câncer de mama: inter-relações biológicas, prognósticas e terapêuticas. São Paulo: Roche; 2006.
- 25- Loi S, Milne R, Friedlander M, McCredie M, Giles G, Hopper J et al. Obesity and Outcomes in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14(7):1686-1691.

- 26- Rosenberg L, Czene K, Hall P. Obesity and poor breast cancer prognosis: an illusion because of hormone replacement therapy?. *British Journal of Cancer*. 2009;100(9):1486-1491.
- 27- Daling J, Malone K, Doody D, Johnson L, Gralow J, Porter P. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):720-729.
- 28- Nunes R, Clemente E, Pandini J, Cobas R, Dias V, Sperandei S et al. Confiabilidade da classificação do estado nutricional obtida através do IMC e três diferentes métodos de percentual de gordura corporal em pacientes com diabetes melito tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(3):360-367.
- 29- Felden J, Figueiredo A. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2425-2433.
- 30- Gioseffi C. Relação da adiposidade central e glicemia de jejum com características tumorais e sobrevida global em mulheres com câncer de mama [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro. Centro de Ciências da Saúde;2017.
- 31- Tammemagi, C.; Nerenz D.; Neslund-Dudas, C.; Feldkamp, C.; Nathanson, D. Comorbidity and Survival Disparities Among Black and White Patients With Breast Cancer. *JAMA*. 2005;294(14):1765.
- 32- Zhu Q, Xu W, Tao M. Biomarkers of the Metabolic Syndrome and Breast Cancer Prognosis. *Cancers*. 2010;2(4):721-739.
- 33- Ferroni P, Riondino S, Laudisi A, Portarena I, Formica V, Alessandroni J, D'Alessandro R, Orlandi A, Costarelli L, Cavaliere F, Guadagni F, Roselli M. Pretreatment insulin levels as a prognostic factor for breast cancer progression. *Oncologist*. 2016; 21:1041-9.