

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA

**ANNA BEATRIZ BIFANO LEITE
BIANCA DE LIMA CARVALHO
JÚLIA RODRIGUES FUSCO
MANUELA DE MELO ARANTES**

**A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER
DE MAMA**

VOLTA REDONDA

2021

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE MEDICINA**

**A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER
DE MAMA**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina do UniFOA como requisito parcial para a conclusão do módulo VIII.

Aluna:

Anna Beatriz Bifano Leite

Aluna:

Bianca de Lima Carvalho

Aluna:

Júlia Rodrigues Fusco

Aluna:

Manuela de Melo Arantes

Orientador:

Prof^a. Dr. Heloisa Magda Resende

Coorientador:

Prof^a. Dr. Sabrina Guimarães Silva

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este projeto aos nossos familiares, à nossa orientadora, Prof^a. Dr. Heloisa Magda Resende, assim como ao Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), que contribuíram para a realização do Artigo.

“É necessário fazer outras perguntas, ir atrás das indagações que produzem um novo saber, observar com outros olhares através da história pessoal e coletiva, evitando a empáfia daqueles que supõem já estar de posse do conhecimento e da certeza.”

Mário Sérgio Cortella

Agradecemos à Prof^a. Dr. Heloisa Magda Resende, que proporcionou tal tema a ser pesquisado, e aos outros professores e profissionais, que estiveram presentes na assistência da estruturação de todo o Artigo.

RESUMO

O câncer de mama é uma doença multifatorial, sendo a obesidade um dos possíveis fatores de risco e também um possível fator prognóstico, levando a inúmeras alterações no organismo que podem justificar sua influência. A obesidade é considerada um estado pró-inflamatório e a liberação de mediadores inflamatórios somado à elevados níveis de insulina promovem o crescimento de células tumorais. O tecido adiposo tem também função endócrina, e quanto mais tecido, maior a produção de hormônios. Há ainda o papel das enzimas que transformam o colesterol em hormônio feminino, fazendo com que mulheres obesas apresentem maiores níveis circulantes, podendo torná-las mais vulneráveis ao câncer de mama e este podendo ter também pior prognóstico. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica acerca de publicações que avaliaram a obesidade como fator prognóstico em mulheres com câncer de mama e promover uma atualização sobre o tema. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: obesidade, câncer de mama, prognóstico. Foram encontrados 16 artigos, sendo 4 estudos de coorte, 9 estudos retrospectivos e 3 revisões sistemáticas. Dentre esses, 11 corroboram com a hipótese levantada nesse estudo, 3 não corroboram e 2 apresentaram resultados indeterminados. A discrepância entre os resultados é determinada principalmente pela heterogeneidade dos desenhos dos estudos. Portanto, os resultados até o momento são conflitantes e ainda não são completamente esclarecedores, havendo necessidade de novos estudos.

Palavras-chave: obesidade, câncer de mama e prognóstico.

ABSTRACT

Breast cancer is a multifactorial disease, obesity being one of the possible risk factors and also a possible prognostic factor, leading to changes in the body that may justify its influence. Obesity is considered a pro-inflammatory state and the release of inflammatory mediators plus insulin levels promote the growth of tumor cells. Adipose tissue also has an endocrine function, and the more tissue, the greater the production of hormones. There is also the role of enzymes that transform cholesterol into a female hormone, causing obese women to have higher circulating levels, which may make them more vulnerable to breast cancer and this may also have a worse prognosis. The objective of the study was to carry out a bibliographic review of this graph of publications that evaluated obesity as a prognostic factor in women with breast cancer and to promote an update on the topic. The bibliographic survey was carried out on the bases Pubmed and Google Scholar, following the following descriptors: obesity, breast cancer, prognosis. A total of 16 articles were found, 4 of which were cohort studies, 9 retrospective studies and 3 systematic reviews. Among these, 11 corroborate the hypothesis raised in this study, 3 do not corroborate and 2 indeterminate results. The discrepancy between the results is mainly determined by the heterogeneity of the study designs. Therefore, the results so far are conflicting and are still not clarifying, with the need for further studies.

Keywords: obesity, breast cancer and prognosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	07
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4 CONSIDERAÇÕES FINAS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência no Brasil, exceto pelo de pele não melanoma. Entre 626.030 novos casos de câncer, 66.280 foram diagnosticados como câncer de mama em mulheres, o que revela 61,61 casos a cada 100 mil brasileiras (INCA, 2020). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama relacionam-se com idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais (SILVA; RIUL, 2011). Embora seja de conhecimento geral que o câncer de mama é uma doença multifatorial, alguns fatores de risco significantes, como a obesidade, acabam sendo subestimados (SCLOWITZ et al., 2005). No entanto, o tecido adiposo tem também função endócrina, e quanto mais tecido, maior a produção de hormônios. Assim, existem enzimas que transformam o colesterol em hormônio feminino, o que faz com que mulheres obesas apresentem maiores níveis circulantes, tornando-as mais vulneráveis ao câncer de mama (SIMON, 2003).

Os principais sinais e sintomas de câncer de mama são nódulos na mama e/ou axila, dor mamária e alterações da pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações com aspecto semelhante à casca de laranja. Os cânceres de mama localizam-se, principalmente, no quadrante superior externo, e, em geral, as lesões são indolores, fixas e com bordas irregulares, acompanhadas de alterações da pele, quando em estágio avançado.

Recente publicação acerca das características clínico-patológicas das mulheres brasileiras com câncer de mama no Brasil revela que, dentre esses casos, a idade mediana do diagnóstico é 53 anos e que 42% ocorre em mulheres com menos de 50 anos (ROSA et al., 2020). Para a condução adequada do tratamento, há necessidade de se classificar os casos de câncer de mama em estádios, onde a extensão da doença pode ser determinada. Assim, a realização de biópsia junto aos demais exames complementares, como exames de imagem e imuno-histoquímica, são o que fundamentam o diagnóstico e o estadiamento da doença (INCA).

Atualmente, o Sistema TNM de Classificação dos Tumores é o sistema de estadiamento mais utilizado e preconizado pela União Internacional contra o Câncer (UICC). Ele se baseia em alguns fatores, como: a extensão anatômica da doença, as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de

drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza (N), e a presença ou ausência de metástases à distância (M). Esses parâmetros são graduados de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, respectivamente (AJCC, 2017).

Por apresentar alta heterogeneidade clínica, morfológica e biológica, diferentes perfis de expressão gênica do câncer de mama foram caracterizados. O subtipo luminal A apresenta, com relação aos demais, o melhor prognóstico. Na sua maioria, são tumores histologicamente de baixo grau e apresentam resposta inferior à quimioterapia, mas resposta superior à hormonioterapia, enquanto, tumores luminais B apresentam maior proliferação e são, muitas vezes, de alto grau histológico. O subtipo superexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), sem a terapia adjuvante sistêmica, tem menor sobrevida livre de doença (SLD) e elevada taxa de recorrência, porém se beneficia de terapias alvo específicas. O subtipo basaloide demonstra prognóstico mais reservado, associado à menor sobrevida livre de doença (SLD) e à menor sobrevida global (SG). A anatomia patológica e o teste de imunohistoquímica, através da classificação tumoral, são de fundamental relevância na abordagem terapêutica do carcinoma mamário. Para a atual classificação molecular por imunohistoquímica, recomenda-se a adoção do painel de fatores preditivos: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e HER2 para todos os casos (CIRQUEIRA et al., 2011).

A expressão do receptor de estrogênio (RE) é sem dúvida o mais importante biomarcador em câncer de mama, pois fornece o índice de sensibilidade ao tratamento endócrino. Tumores RE positivos usam o esteroide hormonal estradiol como seu principal estímulo para crescimento; RE é, portanto, o alvo direto das terapias endócrinas. Já a expressão do receptor de progesterona (RP) é fortemente dependente da presença de RE. Tumores expressando RP mas não o RE são raros e representam 1% de todos os casos de câncer de mama. Por essa razão, tumores com expressão RP e falta de expressão do RE devem passar por um novo teste para avaliar o RE e eliminar a possibilidade de falso negativo (BUIRAGO; UEMURA; SENA, 2011). Ademais, o subtipo triplo negativo (STN) é definido pela ausência dos receptores de estrogênio, progesterona e HER2 (RE-, RP- e HER2-) (CINTRA et al., 2012).

A terapêutica varia de acordo com o estadiamento e o perfil molecular (definido por imunohistoquímica) de cada paciente. Entre as possibilidades de tratamento, encontram-se o tratamento local e o sistêmico. Para o tratamento local, as opções são

cirurgia (mastectomia com ou sem reconstrução ou cirurgia conservadora) e radioterapia. Já no tratamento sistêmico, as alternativas são quimioterapia, a terapia biológica e a hormonioterapia (INCA, 2018).

O conhecimento dos fatores prognósticos é de fundamental importância na determinação dos programas terapêuticos, além de servirem como preditores da sobrevida do paciente (ABREU; KOIFMAN, 2002). Dentre esses, a obesidade está implicada em inúmeras alterações no organismo que podem, por sua vez, afetar o prognóstico do câncer de mama. Trata-se de uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo consequência do balanço energético positivo e que acarreta repercussões à saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida (PAPA et al., 2013).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade baseando-se no índice de massa corporal (IMC) definido pelo cálculo do peso corporal, em quilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros quadrados, e também pelo risco de mortalidade associada. A obesidade é caracterizada quando o IMC se encontra acima de 30 kg/m². A OMS define a gravidade da obesidade em: grau I (moderado excesso de peso) quando o IMC está entre 30 e 34,9 kg/m²; a obesidade grau II (obesidade leve ou moderada) com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e, por fim, obesidade grau III (obesidade mórbida) na qual IMC ultrapassa 40 kg/m² (PAPA et al., 2013).

A obesidade é considerada um estado pró-inflamatório, e a liberação de mediadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, amiloide A sérico, interleucina-6, interleucina-1 e fator de necrose tumoral alfa podem promover crescimento tumoral. Além disso, os níveis elevados de insulina são um estímulo à mitose e assim podem ter efeito no crescimento de células tumorais. Outra alteração associada é o aumento de estrogênio circulante em virtude da enzima aromatase, que se encontra presente nos adipócitos, e é responsável pela conversão de androstenediona em estrogênio (PAPA et al., 2013).

Ademais, o tecido adiposo também secreta leptina, que é um hormônio derivado de adipócitos, mediador central de uma alça de *feedback* que regula o apetite e a homeostase energética. Há uma regulação positiva do receptor de leptina no câncer de mama, que também estimula a expressão e a atividade da aromatase e a transativação do receptor de estrogênio (RE) nas células do câncer de mama,

estimulando mais ainda o crescimento tumoral (HEETUN; CUTRESS; COPSON, 2018).

Tendo em vista que a obesidade pode ser um fator de pior prognóstico para pacientes já diagnosticadas e tratadas com câncer de mama, podendo aumentar o risco de eventos como recidiva local, metástase, mortalidade global, mortalidade câncer - específica, incidência de câncer de mama contra-lateral e de outros cânceres, torna-se relevante a presente pesquisa com o objetivo de promover uma atualização sobre o tema.

2 METODOLOGIA

Para realizarmos a revisão bibliográfica, foram utilizadas as seguintes plataformas de pesquisa: Pubmed e Google Acadêmico. A plataforma Pubmed foi selecionada por compreender mais de 28 milhões de citações de literatura biomédica da Medline (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), revistas de ciências e livros on-line. O Google Acadêmico, por sua vez, é uma ferramenta de pesquisa com ampla variabilidade de artigos e que apresenta uma interface simples e objetiva, dispondo resultados de buscas de forma clara e prática. Cada plataforma explorada dispõe de métodos de pesquisa próprios, citados a seguir.

Na plataforma Pubmed utilizamos o termo “Breast Cancer”, “Obesity” e “Prognosis”. A seguir delimitamos a pesquisa de 2010 a 2020. No Google Acadêmico, utilizamos como palavras de busca "cancer de mama em mulheres", "obesidade", "fator prognóstico", e a seguir restringimos o período de publicação de 2010 a 2020. Limitamos a busca nas línguas português e inglês.

Foram encontrados 212 artigos publicados no Pubmed e 97 no Google Acadêmico, e inicialmente foi feita uma leitura e análise dos títulos com o objetivo de excluir aquelas publicações que não avaliavam a obesidade como fator prognóstico em câncer de mama, e também excluir aqueles que avaliavam intervenções para o câncer de mama em populações obesas, sendo excluídos 210 publicações. A seguir os *abstracts* foram avaliados e excluindo-se aqueles cujo objetivo principal não fosse avaliar a influência da obesidade como fator prognóstico em câncer de mama e as duplicidades, incluímos ao total 16 artigos (11 do Pubmed e 5 do Google Acadêmico), dentre eles, estudos transversais, coorte e artigos de revisão.

A avaliação dos *abstracts* dos artigos que compuseram esta revisão foi realizada levando em consideração a metodologia PICO, que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho). Esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências. Assim, é utilizado para descrever todos os componentes relacionados ao problema identificado e estruturar a pergunta de pesquisa (SANTOS et al., 2007).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obesidade como fator prognóstico desfavorável em pacientes portadoras de câncer de mama tem sido reportada na literatura nas últimas décadas, através de estudos de coorte, estudos retrospectivos e metanálises. Entretanto, há estudos que não confirmam tal associação. Para promover uma atualização sobre o tema, fizemos uma revisão, selecionando as publicações dos últimos 10 anos. Foram incluídos 16 artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020, sendo 4 estudos de coorte, 9 estudos retrospectivos, 3 revisões de literatura de acordo com o quadro 1.

Dentre os 4 estudos de coorte incluídos, temos o estudo conduzido pelo *Breast International Group* (BIG1-98) iniciado em 1998, que avaliou 4.760 mulheres durante o tratamento hormonal e fez uma análise sobre os dados de sobrevida global (SG) estratificando a população de acordo com o IMC, dividindo-a em 3 grupos: IMC < 25 kg/m², IMC 25 < 30 kg/m² e IMC ≥ 30 kg/m². Houve tendência de menor SG, porém não estatisticamente significativa com Hazard Ratio (HR) de 1.19 e intervalo de confiança (IC) de 0.99 a 1.44 entre os grupos IMC < 25 kg/m² e IMC ≥ 30 kg/m². Não houve tendência de impacto em SG entre os grupos IMC < 25 kg/m² e IMC 25 < 30 kg/m² (EWERTZ et al., 2012).

O estudo do Departamento de Oncologia Médica do Instituto de Oncologia da Universidade de Hacettepe, avaliou 733 mulheres com câncer de mama na pré-menopausa. Quando comparadas com mulheres com peso normal, as pacientes obesas, mais frequentemente, tinham alto grau de tumor (57,1% vs 42,3%; p=0,04) com invasão linfovascular (79,5% vs 63,9%; p=0,03), risco aumentado de mortalidade por câncer de mama (HR 1,8, IC 95% 1,2-2,7; p = 0,006) e recorrência (HR 1,5, IC 95% 1,1-2,1; p = 0,02). Foi demonstrado que mulheres obesas ou com sobrepeso

tendem a ser diagnosticadas em idades mais avançadas, com maior grau histológico e maior envolvimento linfovascular, o que pode explicar a relação com taxas menores de sobrevida nesse grupo (TURKOZ et al., 2013).

O terceiro estudo prospectivo de coorte incluído na presente revisão foi realizado no Reino Unido, sobre câncer de mama esporádico e hereditário com 3000 mulheres jovens de 40 anos ou menos, no momento do diagnóstico, e constatou que pacientes obesas têm SG significativamente menor em 8 anos, quando comparadas às pacientes com peso saudável (58,6 vs 73,3%, $p < 0,01$). As análises multivariadas ajustadas para o grau do tumor, tamanho, status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano e nodal 2 indicaram que a obesidade foi um preditor independente significativo de sobrevida global (razão de risco 1 · 65, $P < 0,001$) e sobrevida livre de doença (razão de risco 1 · 44) (COPSON et al., 2015).

O estudo de coorte mais recentemente publicado incluído na revisão foi realizado no Instituto Oncológico Veneto, com 992 pacientes com câncer de mama em estágio inicial que também buscou examinar a influência do Índice de Massa Corporal no prognóstico. Em um acompanhamento com mediana de 39 meses (IC 95% 37 e 41 meses), as taxas de sobrevida livre de doenças tardias eram 85% para pacientes com baixo peso/normal, 74% com sobrepeso e 50% para pacientes obesas. Observou-se uma associação entre obesidade e câncer de mama onde, em um longo seguimento, associou-se o IMC elevado com o aumento das taxas de recidiva, segundos tumores primários e morte (VERNACI et al., 2019).

Dentre os 9 estudos transversais incluídos, Ewertz et al. (2011) partiram de uma base de dados dinamarquesa com 19.000 mulheres tratadas para câncer de mama em estágio inicial entre 1977 e 2006, com o objetivo de avaliar os efeitos a longo prazo da obesidade no prognóstico. Concluiu-se que o risco de metástases à distância se eleva após, aproximadamente, 3 anos com o aumento do IMC. Aos 10 anos de seguimento, as incidências de recidiva à distância foram de 20,1% para pacientes com $IMC < 25\text{kg/m}^2$, 22,4% para pacientes com IMC de $25\text{-}29\text{kg/m}^2$ e 24,3% para pacientes com $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$. Aos 30 anos, os riscos cumulativos de morte de câncer de mama foram 46,4% para pacientes com $IMC < 25\text{kg/m}^2$, 53,4% para pacientes com IMC de $25\text{-}29\text{kg/m}^2$ e 57,2% para pacientes com $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$. Ficou demonstrado que há impacto negativo na sobrevida em pacientes com $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$. Além disso, indicou um aumento na incidência de características biologicamente adversas, incluindo uma

maior frequência de tumores de receptor de estrogênio (RE negativo) em pacientes obesos.

Pesquisadores brasileiros também encontraram resultados semelhantes, confirmando o impacto negativo da obesidade no prognóstico do câncer de mama, seja porque obesidade está associada a piores características clínico-patológicas ao diagnóstico ou pelo seu impacto direto após o mesmo. Os estudos de Felden; Figueiredo (2011) e Oliveira et al. (2014) demonstraram a relação da obesidade com piores características ao diagnóstico, e Figueiredo et al. (2016) demonstraram o pior prognóstico em mulheres obesas ao longo de seu seguimento. Detalhando tais estudos, vemos que Felden; Figueiredo (2011) avaliaram a distribuição da gordura corporal e o câncer de mama em mulheres do Rio Grande do Sul e verificaram que o acúmulo de gordura na parte superior do corpo (Circunferência da cintura - CC > 88 cm) é um preditor dessa neoplasia, especialmente em mulheres na pré-menopausa. É sabido que na população brasileira o excesso de peso corporal é mais prevalente em mulheres com câncer de mama do que na população em geral. A elevada ingestão de gordura pode estar associada com o aumento no risco de desenvolver câncer de mama em mulheres e maior prevalência de tumores positivos para receptores hormonais na pré e pós-menopausa. Ainda confirmando a ideia de que a obesidade está associada a características clínico patológicas desfavoráveis, o estudo realizado pelo Hospital das Clínicas da Universidade de Minas Gerais, por Oliveira et al. (2014) mostra que existem evidências de que a adiposidade corporal aumentada é fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e que a relação entre excesso de peso e diagnóstico de câncer de mama em estádios avançados tem sido demonstrada independentemente do estado menopausal. Assim, excesso de gordura corporal, obesidade e circunferência da cintura elevada têm sido associados ao aumento do risco de desenvolver a doença. Além disso, mulheres obesas tendem a ser diagnosticadas em estádios mais avançados, com tumores maiores, envolvimento dos linfonodos e grau histológico III.

Estudo realizado pelo Instituto de Cancerologia da Cidade do México feito com 819 pacientes com câncer de mama localmente avançado demonstrou que não houve diferenças entre as características clínico-patológicas de pacientes obesas em comparação com pacientes de peso normal. Com relação à presença de comorbidades, uma importante proporção de hiperglicemia em jejum e diabetes foi encontrado no grupo de pacientes com sobrepeso/obesidade; no entanto, embora

essas diferenças fossem estatisticamente significativas, eles não tiveram impacto prognóstico de acordo com a análise multivariada (ARCE-SALINAS et al., 2014).

Uma análise retrospectiva foi realizada a partir dados do estudo SUCESS A, com 3754 pacientes com câncer de mama inicial de alto risco. As pacientes foram classificadas através do IMC para avaliar o efeito desse fator na SLD, SG e nos subtipos de tumores. Em comparação com pacientes com baixo peso/peso normal, pacientes gravemente obesos tiveram pior SLD (razão de risco (HR) 2,70, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,71–4,28, $p < 0,001$) e SG (HR 2,79, IC 95% 1,63–4,77, $p < 0,001$), enquanto pacientes com obesidade moderada ou leve e com sobrepeso não obtiveram diferenças estatisticamente significativas para SG e SLD quando comparadas às pacientes com baixo peso/peso normal. Esse estudo demonstra efeito estatisticamente significativo da obesidade grave no prognóstico do câncer de mama, mas não para obesidade moderada ou leve (WIDSCHWENDTER et al., 2015).

Estudo transversal retrospectivo, conduzido no centro acadêmico da Universidade de Louisiana, através de um banco de dados, avaliou 523 pacientes tratadas para câncer de mama invasivo entre 1997 e 2013. O IMC foi calculado a partir da altura e peso de cada paciente no momento do diagnóstico, separando as pacientes em 3 grupos: peso normal (IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m^2) e obesos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$). SG e SLD foram analisados de acordo com o IMC e foi constatado que não houve diferença entre os três grupos. Esse estudo não confirmou que a obesidade está associada à diminuição da sobrevida global ou livre de doença em uma população de pacientes com alta prevalência de obesidade (HERLEVIC et al., 2015).

Estudo retrospectivo realizado com 273 mulheres com câncer de mama invasivo, em Columbia University Medical Center, investigou o papel da obesidade basal medida pelo IMC na sobrevida livre de doenças (SLD) e sobrevida global (SG), além de explorar se o subtipo de tumor influencia essas associações em uma população etnicamente diversa. O acompanhamento médio foi de 32,6 meses e associou-se a obesidade a uma pior SLD (HR 1,71, IC 95% 1,03–2,84, $p = 0,04$) e a uma tendência de pior SG ($p = 0,13$). Esse estudo, portanto, não confirma a obesidade como fator de pior prognóstico em relação à análise de SG, mas indica maior taxa de recidiva (LIU et al., 2018).

Em continuidade, no ano de 2019, o Journal of Obesity publicou um estudo retrospectivo com 348 mulheres, objetivando relacionar obesidade e características clínico-patológicas do câncer de mama, apontando sua associação com a idade. As informações obtidas indicam que pacientes com IMC elevado tendem a ser mais velhas no diagnóstico e, portanto, mais propensas a estar na pós-menopausa, confirmando nessa população que há uma proporção maior de mulheres obesas entre pacientes mais velhas com neoplasia mamária. Esse estudo demonstrou também que o grau do carcinoma foi significativamente associado ao grupo classificado com sobrepeso ou obesidade (AYOUB et al., 2019).

Chan; Norat (2015) demonstraram em uma metanálise com 82 estudos, em sobreviventes do câncer de mama, que o IMC está associado a uma menor sobrevida, independente de ser identificado antes, durante ou após o diagnóstico. O risco relativo (RR) associado ao IMC $>30\text{kg/m}^2$ foi de 1.41 [intervalo de confiança (IC) 1.29-1.53] e um RR de 1.07 (IC 1.02-1.12) para mulheres com IMC entre 25kg/m^2 e 30kg/m^2 . Além disso, outros dados apresentados na pesquisa apontaram que a obesidade está relacionada a um tamanho maior do tumor, status de linfonodos positivos, menor intervalo sem doença, assim como maior incidência de tumor subtipo triplo negativo. Dessa forma, a pesquisa conclui que mulheres obesas têm um risco relativo de 41% na mortalidade total e 35% maior para mortalidade relacionada ao câncer de mama, quando comparadas às mulheres com IMC normal, corroborando a hipótese do presente estudo.

A revisão de literatura elaborada por Nogueira et al. (2020) propôs uma análise da obesidade e seus aspectos metabólicos e a relação com o câncer de mama. Foram incluídos 5 artigos originais, sendo 4 coortes e 1 caso-controle, em que 3 deles demonstraram a associação entre obesidade e vias tumorigênicas, podendo tais vias serem influenciadas pelo estado metabólico no indivíduo obeso. Um dos estudos não demonstrou relação entre obesidade e prognóstico Elwood et al. (2018), e ainda um outro estudo Nattenmuller et al. (2018) sugeriram que obesidade pode estar relacionada a tumores com menor agressividade, o que requer confirmação, pois tal resultado pode ter sido influenciado por vieses do tipo características sociais ou estadiamento.

Papa et al. (2013) conduziram uma revisão sistemática da literatura em que analisaram 8 estudos e concluíram que a obesidade é fator de pior prognóstico na maioria dos estudos, apontando, entretanto, que a inclusão de populações diferentes

e diferentes desenhos de estudo levam a resultados heterogêneos. Alguns estudos analisam características clínico-patológicas e sua correlação com obesidade, outros estudos correlacionam obesidade a desfechos clínicos tardios como SG e SLD, não permitindo uma conclusão definitiva.

Dentre os estudos analisados observamos divergência de resultados, até mesmo entre os 4 estudos de coorte. Tal divergência possivelmente está relacionada a heterogeneidade dos desenhos dos estudos, em que alguns analisam vários fatores prognósticos, ausência de cálculo prévio de amostra para definição do N necessário por grupo molecular (Luminal A, luminal B, triplo negativo e HER 2 positivo) e ainda outros são estudos de extensão de clinical trials desenhados para avaliar outros desfechos.

Quadro 1 – Estudos para avaliação da obesidade como fator prognóstico em câncer de mama

Autor e Ano	Tipo de Estudo	População estudada	Comparações	Resultados
EWERTZ et al., 2012	Estudo de coorte	4.760 pacientes com câncer de mama designados aleatoriamente para 5 anos de monoterapia com letrozol ou tamoxifeno no estudo BIG 1-98 com informações disponíveis sobre o IMC na randomização.	Pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg / m ²), pacientes com IMC normal (<25 kg / m ²), pacientes com sobrepeso (IMC 25 a <30 kg / m ²).	Não houve diferença estatisticamente significativa para SG entre as populações comparadas.
TURKOZ et al., 2013	Estudo de coorte	733 mulheres com câncer de mama na pré-menopausa em acompanhamento no Departamento de Oncologia Médica do Instituto de Oncologia da Universidade de Hacettepe.	Entre mulheres com peso corporal normal (IMC: 18,5-24,9Kg/m ² ; mulheres com excesso de peso (IMC:25-29,9Kg/m ²) e obesas (IMC:>30Kg/m ²).	As pacientes obesas, tinham alto grau de tumor, invasão linfovascular, risco aumentado de mortalidade por câncer de mama e recorrência.

COPSON et al., 2015	Estudo de coorte	2.956 pacientes com idade ≤ 40 no diagnóstico de câncer de mama recrutadas em 126 hospitais do Reino Unido de 2001 a 2007.	Comparou-se características do tumor e índice de massa corpórea na população estudada.	Pacientes jovens com câncer de mama e obesas apresentam características tumorais adversas.
VERNACI et al., 2019	Estudo de coorte	992 pacientes com câncer de mama em estágio inicial que foram diagnosticadas entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007 no Instituto Oncológico Veneto.	Entre pacientes com baixo peso: IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; peso normal: IMC $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso: IMC $25-29,9 \text{ kg/m}^2$; obesas: IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$; Obeso classe I: $30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$; Obeso classe II: $35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$; Obesos classe III: $> 40,0 \text{ kg/m}^2$.	Em 5 anos de seguimento as taxas de sobrevida livre de doenças tardias eram 85% para pacientes com baixo peso/normal, 74% com sobrepeso e 50% obesas.
EWERTZ et al., 2011	Estudo retrospectivo	18.967 mulheres tratadas para câncer de mama em estágio inicial na Dinamarca entre 1977 e 2006, com acompanhamento completo para primeiros eventos até 10 anos e por morte até 30 anos.	Entre mulheres com IMC abaixo de 25 kg/m^2 e mulheres com IMC de 30 kg/m^2 ou mais.	A obesidade é um fator prognóstico independente para o risco de morte.
FELDEN, J.; FIGUEIREDO, A., 2011	Estudo retrospectivo	100 mulheres com diagnóstico histopatológico de câncer de mama.	Mulheres com idade média de 52 anos, a partir do IMC.	Mulheres na pré-menopausa com acúmulo de gordura na parte superior do corpo ($\text{CC} > 88 \text{ cm}$) tem maior risco para essa neoplasia.

OLIVEIRA et al., 2014	Estudo retrospectivo	31 pacientes com câncer de mama.	Perfil nutricional e composição corporal de cada paciente com suas características tumorais.	Há relação entre excesso de peso e diagnóstico de câncer de mama em estádios mais avançados.
FIGUEIREDO et al., 2016.	Estudo retrospectivo	50 mulheres com idade entre 20 e 70 anos, que estavam em tratamento para o câncer de mama. durante um período de 1 a 5 anos.	Entre IMC maior ou igual a 25 kg/m ² como sobrepeso e um IMC maior ou igual a 30 kg/m ² como obesidade.	O perfil antropométrico influencia diretamente no prognóstico do grupo com maior IMC.
ARCE-SALINAS et al., 2014	Estudo retrospectivo	819 pacientes diagnosticadas com LABC (câncer de mama localmente avançado) entre janeiro de 2004 e dezembro de 2008.	A recorrência e/ou progressão da doença no grupo controle em comparação com 117 (20%) recorrências no grupo de pacientes com SO/OB, , onde sobrepeso foi definido por IMC maior ou igual a 25kg/m ² e obesidade por IMC maior ou igual a 30kg/m ² .	Não houve diferença estatisticamente significativa entre as características clínico-patológicas entre os grupos obesos e não obesos.
WIDSCHWENDTER et al., 2015.	Estudo retrospectivo	3754 pacientes com câncer de mama inicial de alto risco.	(IMC) <25,0), sobrepeso (IMC 25,0–29,9), ligeiramente obeso (IMC 30,0–34,9), moderadamente obeso (IMC 35,0–39,9) e gravemente obeso (IMC ≥ 40,0).	A obesidade severa (IMC ≥ 40) piora significativamente o prognóstico em pacientes com câncer de mama inicial, particularmente para tumores triplo-negativos.
HERLEVIC et al., 2015	Estudo retrospectivo	523 pacientes tratadas para câncer de mama invasivo com alta prevalência de obesidade.	Pacientes com peso normal IMC<25 kg/m ² , sobrepeso (IMC 25-30kg/m ²) e	A obesidade não está associada à diminuição da sobrevida geral ou livre de doença em uma população de pacientes

			obesos (IMC>30 kg/m ²).	com alta prevalência de obesidade.
LIU et al., 2018	Estudo retrospectivo	273 mulheres etnicamente diversas com câncer de mama invasivo.	Entre pacientes obesas com IMC maior ou igual a 30.	Associou-se a obesidade a uma pior sobrevida livre de doença e a uma tendência de pior sobrevida global.
AYOUB et al., 2019	Estudo retrospectivo	348 pacientes com câncer de mama primário.	IMC e status menopausal.	Pacientes obesas com câncer de mama tendem a ter características de prognóstico desfavorável na apresentação da doença em comparação com as não obesas. O impacto da obesidade nas características clínico-patológicas e prognósticas foi em grande parte confinado aos casos de pós-menopausa.
CHAN; NORAT, 2015	Revisão sistemática	Metanálise com 82 estudos em sobreviventes do câncer de mama.	O risco de recidiva do câncer de mama associado ao IMC >30kg/m ² em relação às mulheres com IMC entre 25 e 30.	A obesidade está relacionada a um tumor maior, status de linfonodos positivos, menor intervalo sem doença e maior incidência de tumor subtipo triplo negativo.
NOGUEIRA et al., 2020	Revisão de literatura	Estudos originais (5) que correlacionavam obesidade e câncer de mama.	Correlação entre características clínicas das pacientes portadoras de câncer de mama estratificadas pelo IMC.	Os fatores metabólicos e hormonais, no obeso, podem tanto promover vias tumorigênicas, como influenciar a expressão de fenótipos diferentes.

PAPA et al., 2013	Revisão sistemática	Artigos publicados nos últimos 25 anos (de 1986 a 2011), sendo 14 artigos citados e 8 analisados.	Comparação nos estudos com base na estratificação por IMC.	A obesidade é fator de pior prognóstico na maioria dos estudos, entretanto ainda há estudos divergentes.
-------------------	---------------------	---	--	--

Fonte: Anna Beatriz Bifano Leite, Bianca de Lima Carvalho, Heloisa Magda Resende, Júlia Rodrigues Fusco e Manuela de Melo Arantes (2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma neoplasia complexa, com envolvimento de várias vias de duplicação celular, e interação destas vias de sinalização, portanto ainda há lacunas na compreensão de todos os seus fatores prognósticos. Estadiamento e perfil molecular são dois fatores comprovadamente prognósticos, entretanto há outros fatores ainda não confirmados, como a obesidade. Após a análise dos dezesseis artigos citados é possível compreender fatores e mecanismos que sugerem a contribuição da obesidade como fator de pior prognóstico, entretanto os resultados são conflitantes. A heterogeneidade dos desenhos dos estudos é um dos fatores que contribui para essa divergência de resultados, fazendo com que o impacto da obesidade em desfechos como recidiva (doença metastática ou regional), mortalidade global, mortalidade câncer-específica, incidência de câncer de mama contra-lateral e de outros cânceres, permaneça ainda não completamente esclarecido.

Portanto, não se pode, ainda, concluir que a obesidade seja um fator de pior prognóstico para pacientes com câncer de mama. Há necessidade de novos estudos com desenhos metodológicos adequados para a investigação entre obesidade em pacientes já diagnosticadas com câncer de mama e seu impacto no prognóstico, com populações adequadas estatisticamente e idealmente populações categorizadas de acordo com o perfil molecular, considerando a possibilidade de que a obesidade possa ter influência no prognóstico de alguns, mas não de todos os subtipos moleculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCE-SALINAS, C. et al. Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 146, n. 1, p. 183-188, maio 2014.

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, V. 48, n. 1, p.113-131, set. 2002.

AYOUB, N. et al. Impact of Obesity on Clinicopathologic Characteristics and Disease Prognosis in Pre- and Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Retrospective Institutional Study. **J Obes**, mar. 2019.

BUITRAGO, F.; UEMURA, G.; SENA, M.C.F. Fatores Prognósticos em câncer de mama. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 1, p. 69-82, 2011.

CHAN, D. S. M.; NORAT, T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. **Current Treatment Options In Oncology**. Estados Unidos, v. 16, n. 5, p. 1-17, abr. 2015.

CINTRA, J. R. D. et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p.178-187, abr. 2012.

CIRQUEIRA, M. B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Revista Femina**, v. 39, n. 10, p. 499-503, out. 2011.

COPSON, E. R. et al. POSH Study Steering Group. Obesity and the outcome of young breast cancer patients in the UK: the POSH study. **Anais de Oncologia: Jornal Oficial da Sociedade Europeia de Oncologia Médica**, v. 26, n.1, p.101-112, jan. 2015.

ELWOOD, J. M. et al. Obesity and breast cancer outcomes in chemotherapy patients in New Zealand a population based cohort study. **BMC Cancer**, v. 18, n. 76, p. 1-13, 2018.

EWERTZ, M. et. al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. **J Clin Oncol.**, v. 30, n. 32, p. 3967-3975, nov. 2012.

EWERTZ, M. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **J Clin Oncol.**, v. 29, n. 1, p.25-31, jan. 2011.

FELDEN, J. B. B.; FIGUEIREDO, A. C. L. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 16, n. 5, p. 2424-2433, nov. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232011000500011&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-8123>. Acesso em: 04 nov 2020.

FIGUEIREDO, A. C. D. S. et al. Prevalência da obesidade em mulheres tratadas de câncer de mama numa UNACOM em Juiz de Fora. **Revista Brasileira Mastologia**, v. 26, n. 4, p.169-174, 2016.

HEETUN, A.; CUTRESS, R. I.; COPSON, E. R. Early breast câncer: whe does obesity affect prognosis? **Cambridge University Press**, v. 77, n. 4, p. 369-381, nov. 2018.

HERLEVIC, V.C. et al. Breast cancer outcomes in a population with high prevalence of obesity. **J Surg Res.**, v. 198, n. 2, p.371-376, out. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2020**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 24 mar 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estadiamento**. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/impressao.asp?op=cv&id=54>>. Acesso em: 10 nov. 2019.

LIU, Y. L. et al. Obesity and survival in the neoadjuvant breast cancer setting: role of tumor subtype in an ethnically diverse population. **Breast Cancer Res Treat** v. 167, n. 1, p.277-288, jan. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Tratamento para o câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/tratamento>. Acesso em: 10 nov. 2019.

NATTENMÜLLER, C. J. et al. (2018). Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study. **BMC Cancer**, v.18, n. 1, p. 616-634, 2018.

NOGUEIRA, T. R. et al. Obesidade e cancer de mama: algumas evidencias científicas e formas de interação. **Revista Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 4, p. 1-18, mar. 2020.

PAPA, A. et al. Impacto da obesidade no prognóstico do cancer de mama. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, V. 9, n. 31, p. 25-30, jan-março 2013.

ROSA, D. et al. **Current status of clinical and pathological characteristics of breast cancer patients in Brazil: Results of the AMAZONA III study. Associação Americana para Pesquisa do Câncer (GBECAM 0115)**. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/P1-08-29>. Acesso em: 09/11/2019.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia pico para construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-am Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 1-4, maio-jun 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/pt_v15n3a23.pdf>. Acesso em: 07/11/2020.

SCLOWITZ, M. et al. Conduas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Revista Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 340-349, nov. 2004.

SILVA, P.; RIUL, S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p.1016-1021, nov-dev 2011.

TURKOZ, F. P. et al. The prognostic impact of obesity on molecular subtypes of breast cancer in premenopausal women. Departamento de Oncologia Médica, Hacettepe University Cancer Institute, Ancara, Turquia. **JBOUN**, v. 18, n. 2, p. 335-341, 2013.

OLIVEIRA, D. R. et al. Avaliação nutricional de pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG). **Ciência e Saúde coletiva**, v.19, n. 5, p. 1573-1580, maio 2014.

SIMON, Sérgio. **Câncer de mama familiar**. Entrevista concedida a Drauzio Varella em 08/03/2003. Disponível em: <<https://drauziovarella.uol.com.br/entrevistas-2/cancer-de-mama-familiar-entrevista/>>. Acesso em: 09/11/2019.

VERNACI, G. et al. BMI is an independent prognostic factor for late outcome in patients diagnosed with early breast cancer: A landmark survival analysis. **The Breast**, v.87, p.77-84, out. 2019.

WIDSCHWENDTER, P. et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. **Breast Cancer Res.**, v. 17, n. 1, p. 129-140, set. 2015.