



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

ANDRE HIDEO MOTOKI

**Associação entre a Síndrome Metabólica e o Perfil
Imuno-histoquímico do Câncer de Mama em
Mulheres na Pós-menopausa.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Livre Docente Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa De Luca Vespoli

Botucatu

2020

ANDRE HIDEO MOTOKI

**Associação entre a Síndrome Metabólica e o Perfil
Imuno-histoquímico do Câncer de Mama
em Mulheres na Pós-menopausa.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu para obtenção do
Título de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Livre Docente Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientadora: Profa. Dra. Heloisa De Luca Vespoli

**Botucatu
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Motoki, Andre Hideo.

Associação entre a síndrome metabólica e o perfil imuno-histoquímico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa / Andre Hideo Motoki. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Heloisa De Luca Vespoli

Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Menopausa. 3. Pós-menopausa. 4. Síndrome metabólica. 5. Imuno-histoquímica. 5. Estudos transversais.

Palavras-chave: Câncer; Mamas; Menopausa; Perfil imuno-histoquímico; Pós-menopausa; Síndrome metabólica.

Dedicatória

Dedico esta obra aos meus pais, Carlos e Celina, que sempre mostraram que o único caminho certo e digno a ser seguido na vida se dá através da educação. À minha esposa, Patrícia, e às minhas queridas filhas, Asami e Mai, que sempre ao meu lado com um amor incondicional me dão forças para seguir em frente.

Agradecimentos

À Professora Eliana Aguiar Petri Nahás, pela grande dedicação e ter sido realmente professora na orientação desta obra.

À Professora Heloísa de Luca Vespoli, pelos ensinamentos e coorientação.

Aos Professores Eduardo e Carla Pessoa, grandes inspirações que tenho em minha vida.

Ao Professor Gilberto Uemura (*in memoriam*), grande professor e para sempre professor.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Unesp/Botucatu, por me inspirarem a seguir sempre estudando.

À aluna Ana Luisa Camolezi Gaspar, por toda a dedicação e ajuda, sem você esse trabalho não teria sido possível.

Aos ex-residentes e residentes da Unesp, juntos formamos uma família.

A todas as queridas pacientes que permitiram a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	7
Resumo	9
Abstract	12
1. Introdução	14
2. Objetivo	31
3. Métodos	32
4. Resultados	
4.1. Publicação	38
<i>Associação entre a síndrome metabólica e o perfil imuno-histoquímico no diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa</i>	
5. Conclusões	74
6. Referências	75
7. Anexos	
7.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	84
7.2. Anexo II- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	86

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS - *American Cancer Society*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

CAP - *College of American Pathologists*

CC – Circunferência da Cintura

CT – Colesterol Total

DCV - Doença Cardiovascular

FISH - Hibridização Fluorescente *in situ*

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HER-2 - Receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2

IDF - International Diabetes Federation

IGF-1 - Fator de Crescimento Insulina-Like-1

IMC - Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IHQ - Imuno-histoquímica

Ki67 - Atividade Proliferativa Epitelial

MDM2 - *Mouse double minute 2 homolog*

MetS - *Metabolic Syndrome*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III*

NF- κ B - Fator nuclear kappa B

NIH-AARP - *National institute of Health - American Association of Retired Persons Diet and Health Study*

OMS - Organização Mundial da Saúde (OMS)

OR - *Odds Ratio*

PA - Pressão Arterial

RCQ - Relação Cintura/Quadril

RE – Receptor de Estrogênio

RI - Resistência à Insulina

RP- Receptor de Progesterona

SM - Síndrome Metabólica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicerídeos

TH - Terapia Hormonal

UNESP - Universidade Estadual Paulista

WHO - *World Health Organization*

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre a síndrome metabólica (SM) e o perfil imuno-histoquímico (IHQ) do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal com 189 mulheres, idade entre 45-75 anos, atendidas em Hospital Universitário. Foram incluídas mulheres em amenorreia >12 meses e idade ≥ 45 anos, com diagnóstico recente de câncer de mama, sem tratamento oncológico prévio. Por meio de entrevista foram coletados dados clínicos, antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura) e bioquímicos (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG) e glicose). A partir do anatomopatológico e da imuno-histoquímica foram coletados dados sobre o câncer de mama (histopatológico, grau, estágio do tumor, linfonodos) e o status hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP; receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, HER-2) e a atividade proliferativa epitelial (Ki67). Por convenção da IHQ, os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A (RE +, RP +, HER-2 - e Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 - (RE+, RP+ ou -, HER-2 - e Ki-67 $\geq 14\%$); Luminal B HER-2 + (RE+, RP+ ou -, HER-2 + e qualquer Ki-67); Não-luminal HER-2 (RE -, RP -, HER2 + e qualquer Ki-67) e Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2- e qualquer Ki-67). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste t-student, a Distribuição Gama (variáveis assimétricas), o teste do Qui-quadrado e a regressão logística (odds ratio-OR).

Resultados: No momento do diagnóstico do câncer de mama, a SM foi diagnosticada em 33,3% (63/189) das mulheres. A média etária, tempo de menopausa e índice de massa corpórea (IMC) foram de 59.0 ± 10.6 anos, 11.4 ± 9.6 anos e 28.5 ± 5.5 kg/m², respectivamente, sem diferença entre mulheres com ou sem SM (controle). Mulheres com SM apresentaram maior frequência de tumores ≤ 2 cm quando comparadas às sem SM (49.2% vs 31.8%, respectivamente) ($p=0.038$). Em relação ao grau histológico, estadiamento e envolvimento dos linfonodos axilares não houve diferenças ($p>0.05$). As pacientes com SM apresentaram maior proporção de tumores com RP positivos ($p=0.006$), HER-2 negativo ($p=0.034$) e de tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo ($p=0.038$) quando comparado a mulheres sem SM (79.4% vs 61.8%, 89.9% vs 78.6%, e 44,5% vs 27,8%, respectivamente). Mulheres com obesidade abdominal (CC > 88cm) também apresentaram maior frequência de tumores com RP positivos ($p=0,049$) comparadas a mulheres sem deposição central de gordura (75.2% vs 60.0%, respectivamente). Nas pacientes obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) foi observada maior ocorrência de tumores HER-2 negativos ($p=0,047$) e consequentemente de tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo ($p=0,032$) em comparação àquelas não obesas (90.9% vs 80.5% e 43.9% vs 27.7%, respectivamente). Na análise multivariada, ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, foi observado maior risco para tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo entre as mulheres com SM (OR 2.00, IC 95% 1.03-3.89), obesas (OR 2.03, IC 95% 1.06-3.90) e com deposição central de gordura (OR 1.96, IC 95% 1.01-4.03). Os demais subtipos do câncer de mama (Luminal A, Luminal B HER-2 positivo, Não-luminal HER-2 e Triplo negativo) não apresentaram associação com a SM, ou com seus componentes.

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, a presença de síndrome metabólica associou-se com indicadores de bom prognóstico do câncer de mama, como menor tamanho tumoral, positividade para receptor de progesterona e negatividade para receptor HER-2 e com tumores do subtipo Luminal B.

Abstract

Objective: To evaluate the association between metabolic syndrome (MetS) and the breast cancer immunohistochemical profile in postmenopausal women.

Methods: An analytical cross sectional study was conducted with 189 women, aged 45-75 years, attended at University Hospital. Women with newly diagnosed breast cancer, no previous cancer treatment, in amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years, were included. Clinical, anthropometric and biochemical (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides (TG) and glucose) data were collected. Data on breast cancer (histopathology, grade, tumor stage, lymph nodes), hormone status (estrogen receptor, ER, progesterone receptor, PR, human epidermal growth factor receptor-2, HER2) and epithelial proliferative activity (Ki67) were collected. Tumors were grouped into five subtypes: Luminal A (ER +, PR +, HER-2 -, Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 negative (ER+, PR+ or -, HER-2 -, Ki-67 $\geq 14\%$); Luminal B HER-2 positive (ER+, PR+ or -, HER-2 +, any Ki-67); Non-luminal HER-2 (ER -, PR -, HER-2 +, any Ki-67) and Triple-negative (ER-, PR-, HER-2-, any Ki-67). Women with three or more of the following criteria were diagnosed with metabolic syndrome (MetS): waist circumference ≥ 88 cm; triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. For statistical analysis, the t-student test, the Gamma Distribution (asymmetric variables), the chi-square test and the logistic regression (OR-odds ratio) were used.

Results: Among 189 patients, 63 (33.3%) had MetS at the time of breast cancer diagnosis. The mean age, time since menopause and BMI were 59.0 ± 10.6 years, 11.4 ± 9.6 years and 28.5 ± 5.5 kg/m², respectively, without difference between women

with or without MetS (control). Women with MetS had a higher frequency of tumors $\leq$ 2cm when compared to women without MetS (49.2% vs 31.8%, respectively) ($p = 0.038$). There were no differences in histological grade, staging, and axillary lymph node ($p > 0.05$). Patients with MetS had a higher proportion of tumors with positive PR ($p = 0.006$), negative HER-2 ($p = 0.034$) and Luminal B HER-2 negative tumors ($p = 0.038$) when compared to women without MetS (79.4% vs 61.8%, 89.9% vs 78.6%, and 44.5% vs 27.8%, respectively). Women with abdominal obesity (WC > 88 cm) also had a higher frequency of tumors with positive PR ($p = 0.049$) compared to women without abdominal obesity (75.2% vs 60.0%, respectively). In obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²), a higher occurrence of HER-2 negative tumors ($p = 0.047$) and, consequently, Luminal B HER-2 negative tumors ($p = 0.032$) compared to non-obese patients (90.9% vs 80.5% and 43.9% vs 27.7%, respectively). Multivariate analysis, adjusted for age, time at menopause and BMI, showed a higher risk for Luminal B HER-2 negative tumors among women with MetS (OR 2.00, 95% CI 1.03-3.89), obese (OR 2.03, 95% CI 1.06-3.90) and with abdominal obesity (OR 1.96, 95% CI 1.01-4.03). The other breast cancer subtypes (Luminal A, Luminal B HER-2 positive, Non-luminal HER-2 and Triple-negative) were not associated with MetS or its components.

Conclusion: In postmenopausal women with newly diagnosed breast, the presence of metabolic syndrome was associated with indicators of better breast cancer prognosis, such as smaller tumor size, progesterone receptor positivity and HER-2 receptor negativity, and Luminal B HER-2 negative tumors subtype.

1. Introdução

1.1. Câncer de mama

A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que no ano de 2020 aproximadamente 2 milhões de mulheres terão câncer de mama e 622 mil morrerão da doença em todo o mundo (OMS, 2019). É a principal causa mundial de morte por câncer em mulheres (ACS, 2016). No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020 – 2022 é de 625 mil novos casos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma), sendo o câncer de mama o mais incidente entre as mulheres (excluindo os casos de câncer de pele não melanoma), com 66.280 casos novos por ano (29,7%). O câncer de mama prevalece em todas as regiões do país. A região norte é a única do país onde as taxas de câncer de colo de útero e de mama se equivalem entre as mulheres. A região sudeste tem a maior incidência de câncer de mama com 81,06 casos para 100 mil habitantes, sendo a menor taxa a da região norte com 21,34 casos/100.000 habitantes. A incidência nacional é de 61,61 casos/100.000 habitantes (INCA, 2020) .

A prevenção primária dessa neoplasia não é tão eficaz, devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Até o momento, a prevenção secundária é a principal estratégia para a redução de mortalidade pelo câncer de mama. A mamografia para mulheres com idade entre 40 e 69 anos, é recomendada como método efetivo de rastreamento para detecção precoce, constituindo o método ideal para identificação de lesões subclínicas (ACS, 2016; Smith et al., 2003; Tabár et al., 2011). O prognóstico das pacientes com câncer de mama é diretamente relacionado ao estágio da doença no momento do

diagnóstico. A sobrevida em cinco anos de pacientes com estágio I é de 98% e estágio IV de 16% (ACS, 2016). O diagnóstico precoce e o tratamento do câncer de mama são fundamentais para que ocorra uma redução da mortalidade pela doença. No Brasil, o rastreamento mamográfico para mulheres a partir dos 40 anos é a estratégia recomendada para controle do câncer de mama (Urban et al., 2017).

Apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente pelo diagnóstico em estágios avançados (INCA, 2018). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e nos países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 78% (ACS, 2016). Entre 2003 a 2012, o rastreamento mamográfico populacional nos EUA proporcionou uma redução na taxa de mortalidade de câncer de mama de 1,9% por ano em mulheres brancas e de 1,4% ao ano em mulheres negras (ACS, 2016), sendo que a taxa de mortalidade por câncer de mama em geral diminuiu 36% de 1989-2012, devido a melhora na detecção precoce e tratamentos mais eficazes para a doença (Miller et al., 2012). Em relação ao câncer de mama na América do Sul e Central, o estudo CONCORD-2 encontrou aumento nas taxas de sobrevida câncer-específica entre 1995-1999 e 2005-2009, principalmente no Brasil, de 78% para 87%, respectivamente (Allemani et al., 2015).

1.2. Fatores Prognósticos e subtipos do Câncer de Mama

O câncer de mama compreende um grupo heterogêneo de tumores com vários subtipos morfológicos, resultando em diferentes comportamentos biológicos, de apresentação e de prognóstico. Classicamente, pode-se inferir o prognóstico do câncer

de mama por meio de fatores e biomarcadores que fornecem informações sobre o potencial biológico e clínico (DeVita et al., 2008). Os fatores clínico-patológicos como idade, *status* menopausal, tamanho do tumor, comprometimento axilar, histologia, grau e estágio do tumor são úteis na estimativa do prognóstico. Sua aplicação baseia-se nas recomendações de consensos multidisciplinares como do *College of American Pathologists* (CAP) e do *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Goldhirsch et al., 2011; Mittendorf et al., 2015). Considerando a idade, as pacientes com câncer de mama com menos de 40 anos têm pior prognóstico que mulheres na peri e pós-menopausa com idade superior a 50 anos (Kroman et al., 2000). O *status* axilar negativo é fator prognóstico importante e está fortemente correlacionado com a evolução da doença. O prognóstico torna-se pior à medida que aumenta o número de linfonodos positivos (Carter and Allen, 1989; Whitworth et al., 2000). Após o *status* axilar, o tamanho do tumor é importante fator prognóstico relacionado à sobrevida global. O risco de recorrência da doença aumenta proporcionalmente à medida que o tamanho do tumor aumenta (Blamey et al., 2010).

Os carcinomas de mama invasivos podem ser classificados com base em suas características morfológicas, como tipo histológico ou grau de diferenciação. Ambos são importantes marcadores prognósticos. Atualmente, recomenda-se o sistema de classificação da OMS atualizado em 2012, que reconhece 20 diferentes tipos histológicos (Gobbi, 2012). O grau do tumor é um importante componente da avaliação anatomopatológica. Atualmente, a graduação histológica de Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Ellis conhecida como o Sistema de Classificação de *Nottingham* (Elston and Ellis, 1993) é o sistema de gradação amplamente aceito nos EUA, na Europa e em outras partes do mundo (Tavassoli et al., 2003; PRBC, 2005). Esse

sistema de classificação baseia-se na avaliação semiquantitativa das características morfológicas do tumor, incluindo a formação dos túbulos, o pleomorfismo e a contagem mitótica. Cada parâmetro é avaliado e atribuído um valor de 1 (favorável) a 3 (desfavorável), e as pontuações de todas as três categorias são somadas. Uma pontuação combinada de 3-5 pontos é designada como grau 1 (baixo grau), de 6 ou 7 pontos grau 2 (grau intermediário) e de 8 ou 9 pontos grau 3 (alto grau) (Elston and Ellis, 1993).

Para o estadiamento do câncer de mama emprega-se a 8ª edição do sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), em vigor desde 2018, que divide o estadiamento em estadiamento anatômico, que considera tamanho e extensão do tumor local (T), comprometimento de linfonodos regionais (N) e metástases à distância (M); e em estadiamento prognóstico, que além dos dados do estadiamento anatômico, utiliza o grau histológico (G), receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), e receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2). Após a atribuição dessas categorias, o câncer de mama pode ser agrupado em cinco estádios (0-IV). O uso rotineiro do estadiamento anatômico permite a identificação efetiva das opções de tratamento e fornece informações prognósticas de base, podendo ser organizado em grupos prognósticos (AJCC, 2018).

Entretanto, tumores que apresentam as mesmas características patológicas clássicas podem ter comportamentos distintos expressos pela sua biologia (Parker et al., 2009), incorporada no estadiamento prognóstico. Atualmente, o padrão biológico do tumor é considerado ferramenta importante não só para o prognóstico, mas também para decidir que modalidade de tratamento é o melhor para cada paciente.

Os principais fatores preditivos e prognósticos avaliados por imuno-histoquímica no câncer de mama são o receptor de estrogênio (RE), o receptor de progesterona (RP), o receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e a taxa de proliferação tumoral (Ki67). A avaliação desses biomarcadores é fator essencial na avaliação de cada câncer de mama diagnosticado. Os ensaios de imuno-histoquímica (IHQ) tornaram-se o método padrão para essa avaliação e visam demonstrar a presença e localização de proteínas em secções de tecido (Van den Eynden et al., 2006). Os ensaios de IHQ são acessíveis a pequenos tumores e podem ser realizados em tecido fixado em formol, embebido em parafina, incluindo tecidos de arquivo.

O RE e, em menor grau, o RP apresentam papel central como biomarcadores no câncer de mama. Estudos mostram uma relação entre o estado hormonal do tumor e a evolução da doença (Dowsett et al., 2008; Viale et al., 2007). A expressão de RE indica tumor indolente e de crescimento lento com menor taxa de recorrência. Os tumores RE positivo são frequentemente encontrados em pacientes mais velhas e bem diferenciados histologicamente (Anderson et al., 2002; Diab, 2000). Assim como, com mais frequência apresentam metástase para osso, tecido mole e trato genital, enquanto nos tumores RE negativo, as metástases ocorrem para vísceras e cérebro (Hess et al., 2003; Koenders et al., 1991). A expressão do RP é fortemente dependente da presença de RE. Tumores expressando RP mas não o RE são incomuns e representam 1% de todos os casos de câncer de mama (Viale et al., 2007).

O gene HER-2, localizado no cromossomo 17 que codifica a proteína p185, está envolvido em várias vias regulatórias, incluindo mobilidade celular, invasão, apoptose e proliferação celular, com diversos efeitos na biologia do câncer de mama. A

amplificação deste gene e a expressão de sua proteína estão presentes em 15 a 30% dos cânceres de mama e estão associados com alto grau histológico, RE negativo, taxa de proliferação elevada e evolução clínica agressiva (Dent et al., 2013; Hayes et al., 2009; Wolff et al., 2013). A paciente com tumor HER-2 positivo tem um pior prognóstico que aquela com tumor HER2-negativo. A importância do HER-2 na prática clínica também foi enfatizada pelo desenvolvimento de terapias alvo contra esse receptor (Wolff et al., 2013).

A taxa proliferativa de tumores é uma das características do câncer e reflete desequilíbrio na proliferação e morte celular. A avaliação IHQ de marcadores relacionados à proliferação tem sido utilizada na prática clínica. O Ki-67, uma proteína não histônica presente em todas as fases do ciclo de divisão celular (Gerdes et al., 1991) é o marcador mais comumente utilizado (EBCTCG, 2005; Polley et al., 2015). O índice de proliferação Ki-67 que representa a percentagem de células tumorais que são positivas para a coloração nuclear é considerado fator prognóstico independente para o câncer de mama (Molino et al., 1997). Um índice Ki-67 elevado no diagnóstico está geralmente associado a desfavorável história natural da doença e pior prognóstico (EBCTCG, 2005), mas pontos de corte para taxas de proliferação elevadas são difíceis de determinar.

Em 2011, no *12th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*, a classificação dos subtipos de câncer de mama realizada através da IHQ e da hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foi adotada para as deliberações sobre estratégias terapêuticas (Goldhirsch et al., 2011). Nessa conferência foi sustentado o uso do RE, do RP, do HER-2 e do Ki-67 para a classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama. Dessa forma, os subtipos clínico-patológicos foram assim

classificados: 1- luminal A, RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 baixo (<14%); 2- luminal B HER-2 negativo, RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 alto ($\geq 14\%$); 3-luminal B HER-2 positivo, RE e/ou RP positivos e HER-2 positivo; 4- HER-2 superexpresso (não luminal), RE e RP negativos e HER-2 positivo; 5- triplo-negativo, ausência de expressão de RE, RP e HER-2. Esses subgrupos tumorais apresentam similaridades e diferenças tanto em expressão de genes como em ritmo de crescimento, vias de sinalização, composição celular, prognóstico e sensibilidade à terapêutica. A partir de 2011, essa classificação teve grande importância na indicação do tratamento sistêmico do câncer de mama.

Na *13th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*, em 2013, a classificação em subtipos clínico-patológicos foi modificada, considerando-se a avaliação semiquantitativa da expressão dos RP na evolução clínica e a resposta ao tratamento (Goldhirsch et al., 2013). Prat et al. avaliaram o valor prognóstico da proporção de células que expressavam os genes e a proteína RP nos tumores classificados como luminais A. A fraca positividade dos RP (<20%) pela IHQ passou a ser considerada um marcador para luminal B (Prat et al., 2013). Assim, os tumores luminais A passaram a ser definidos como sendo: RE positivo, RP positivo com expressão >20%, HER-2 negativo, Ki-67 <14%. Entre os luminais B HER-2 negativos foram incluídos os tumores RE positivos com RP negativo ou RP expresso em menos de 20% dos núcleos corados, assim como os tumores RE positivos com RP positivo e Ki-67 >14%. Portanto, apenas os tumores de melhor prognóstico foram considerados luminais A, reduzindo proporcionalmente os cânceres classificados nessa categoria (Goldhirsch et al., 2013).

O luminal A, que se origina das células epiteliais luminais e corresponde a 30 a

40% dos casos, se caracteriza pela presença de receptores de estrogênio e progesterona, ausência de HER-2, e Ki-67 baixo (<14%), o que evidencia sua baixa proliferação e sensibilidade à hormonioterapia. O luminal B, que corresponde a 20-30% dos casos, também se origina das células epiteliais luminais, tem receptor de estrogênio, o receptor de progesterona pode estar presente, o HER-2 pode estar presente e o Ki-67 é maior (>14%). O HER-2 superexpresso, que corresponde a 15-20% dos casos, possui apenas o oncogene HER-2 superexpresso por amplificação gênica (Prat and Perou, 2011). O subtipo basalóide (*basal-like*) corresponde a 15 a 20% dos carcinomas de mama. São lesões pouco diferenciadas ou indiferenciadas, com alta taxa de proliferação, portanto têm a tendência de apresentar um comportamento mais agressivo (Nielsen, 2004). Na maior parte (80%), são tumores triplo-negativos por reação IHQ, com negatividade de RE, RP e HER-2. O painel de marcadores proposto para a classificação do tipo basal seria a ausência de expressão de RE, RP e HER-2, expressão de citoqueratinas de alto peso molecular/basais, CK5/6, 14 ou 17, e expressão de EGFR (HER-1) (Rivenbark et al., 2013).

A avaliação genômica pela técnica de microarray é o padrão ouro para a classificação dos tumores nesses subtipos (Perou et al., 2000; Sørli et al., 2001), mas ela é complexa e tem alto custo, o que dificulta seu uso na prática clínica. No entanto, existe alta concordância entre seus resultados e aqueles fornecidos pela IHQ. Isso faz com que a IHQ seja o exame mais utilizado para a classificação molecular, que por sua vez direcionará as terapias alvo (Goldhirsch et al., 2013). A importância atual dos subtipos moleculares não pode ser subestimada, pois apresenta diferenças significativas em termos de incidência, fatores de risco, predição de alvos terapêuticos e exibem evolução clínica e de prognóstico únicos (Caan et al., 2014).

1.3. Síndrome Metabólica

Na atualidade, grande parte das mulheres das sociedades urbanas apresenta fatores de risco para doença cardiovascular (DCV). Esta “epidemia” deve-se ao aumento na proporção de mulheres acima dos 50 anos, na obesidade abdominal, no sedentarismo e no padrão alimentar moderno, caracterizado pelo elevado consumo de alimentos de maior densidade energética com baixos índices de alimentação saudável (De Caterina et al., 2006; Drewnowski, 2000; Pines, 2009). Tardivo et al., avaliando a qualidade da dieta em 273 mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), demonstraram que apenas 3% apresentaram dieta de boa qualidade, 49% necessitando melhorar e 48% dieta de pobre qualidade, sendo que 75,7% eram sobrepeso ou obesas e 73,2% com deposição abdominal de gordura (Tardivo et al., 2010). A prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres na pós-menopausa é superior a 80% em países desenvolvidos (Ford et al., 2004). No Brasil, em mulheres a partir da faixa etária de 35 a 44 anos a prevalência do excesso de peso (63,6%) ultrapassa a dos homens (62,3%), chegando a mais de 70,0% na faixa de 55 a 64 anos, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF (IBGE, 2014). O excesso de peso e o acúmulo de gordura abdominal estão associados a maior risco de DCV (Howard, 2006). O *Nurses’ Health Study* demonstrou que elevada medida da CC esteve significativamente associada com aumento na mortalidade por DCV em mulheres com peso normal (Zhang et al., 2008). A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da RI, diabetes mellitus, dislipidemia, e consequentemente da síndrome metabólica (Eckel et al., 2005; Grundy et al., 2004).

A SM é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglycemia (Schneider et al,

2006). Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV (Ford et al., 2004; Janssen, 2008; Nahas et al., 2014, 2013). Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada RI em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente dieta inadequada e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos à RI (Millen et al., 2006; NCEP, 2001). Várias organizações têm proposto classificações e definindo critérios para o diagnóstico da SM. Em 1999, a World Health Organization (WHO) Diabetes Group propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial (PA), aumento de triglicerídeos, redução do HDL-c, obesidade (índice de massa corpórea, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ) e RI definida pela presença de diabetes mellitus ou intolerância a glicose ou hiperinsulinemia (Alberti and Zimmet, 1998). Em 2001, *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que incluiu alguns dos critérios propostos pela WHO e excluiu o IMC e a RCQ (Millen et al., 2006). A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP/ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (aumento da CC), elevação da PA, redução de HDL-colesterol, aumento de triglicerídeos e intolerância à glicose (NCEP, 2001). A *International Diabetes Federation* (IDF) propôs nova definição em 2006 tendo a obesidade abdominal como essencial, associada a mais dois critérios como aumento dos triglicerídeos, redução do HDL-c, elevação da PA, ou aumento da glicemia de jejum (Saely et al., 2006). Apesar das várias classificações propostas, alguns consideram o critério utilizado pela NCEP/ATPIII mais

útil e de fácil aplicação clínica (Eckel et al., 2005). É fundamental salientar que todos os critérios têm como foco o papel da RI no aumento de risco para DCV (Reaven, 2005).

A obesidade abdominal reconhecidamente é uma característica importante no diagnóstico da SM (Grundy et al., 2004). Nahás et al., avaliando 368 mulheres na pós-menopausa acompanhadas no Ambulatório de Climatério da FMB com idade entre 45-75 anos, observaram a ocorrência de SM em 39,6% das participantes, sendo a obesidade abdominal ($CC \geq 88\text{cm}$) o principal critério diagnóstico, encontrado em 62,5% dos casos (Petri Nahas et al., 2009). A obesidade é um estado pró-inflamatório que contribui para RI, condição sugerida como fator causal da dislipidemia, da intolerância à glicose e aumento da PA (Sell and Eckel, 2010; Stefanska et al., 2015). Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (adipocitocinas) induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e, portanto, o transporte de glicose (Dandona et al., 2005). O acúmulo central de gordura está associado ao aparecimento de outras alterações envolvidas com a SM: aumento da concentração de triglicerídeos e redução dos valores de HDL-c, além da elevação da glicemia e da insulinemia (Berg et al., 2004; Grundy et al., 2004). A SM sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento de DCV em mulheres na pós-menopausa (Gurka et al., 2016; Vannice, 2010).

1.4. Síndrome Metabólica e Câncer de Mama

Com a crescente eficácia no tratamento do câncer de mama observa-se aumento na população de sobreviventes do câncer de mama. Essas pacientes têm adicional aumento do risco de SM, resultante do excesso de adiposidade (Esposito et al., 2013; Rose et al., 2004; Wang et al., 2015) e efeito dos tratamentos

(Dieli-Conwright et al., 2016). Thomson et al. estudaram a SM como indicador de risco para DCV, em 41 mulheres na pós-menopausa com sobrepeso, tratadas de câncer de mama. Os autores detectaram a SM em 54,8% das participantes, sendo a obesidade abdominal o critério mais frequente em 96% seguido pela redução do HDL-c em 65% (Thomson et al., 2009). Porto et al, avaliando 81 mulheres com câncer de mama, observaram prevalência de 59,2% da SM (Porto et al., 2011). Healy et al. demonstraram prevalência de 39% de SM entre 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama (Healy et al., 2010). Buttros et al., em estudo de corte transversal, avaliaram o risco de SM em 104 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, comparadas a 208 mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. A SM foi diagnosticada em 50% das mulheres tratadas de câncer de mama e 37,5% no grupo controle. Maior porcentagem de pacientes tratadas de câncer de mama (46,2%) era obesa quando comparadas ao controle (32,7%) (Buttros et al., 2013).

Em estudo de revisão, Esposito et al. avaliaram a associação entre SM e o câncer de mama na pós-menopausa. Nove artigos com 6.417 casos de câncer de mama foram incluídos na meta-análise. A SM associou-se a um aumento de 52% no risco de câncer (Esposito et al., 2013). Recente estudo populacional examinou a associação entre os fenótipos metabólicos de obesidade definidos pela presença ou não da SM com risco de câncer de mama na pós-menopausa em uma análise prospectiva de uma coorte de mulheres na pós-menopausa. Em 15 anos de seguimento, foram diagnosticados 1.176 casos de câncer de mama. A obesidade, independentemente da SM, foi associada ao aumento do risco de câncer de mama; mas ser obesa e com SM foi associado ao maior risco (Kabat et al., 2017).

Reconhecidamente, a obesidade é um fator de risco para o câncer de mama receptor hormonal positivo em mulheres na pós-menopausa (Picon-Ruiz et al., 2017; Suzuki et al., 2009). Por outro lado, a obesidade também é fator de risco para resistência à insulina e síndrome metabólica; e todos esses fatores contribuem para o aumento da síntese de estrogênios mamários, impulso para o crescimento do câncer de mama receptor hormonal positivo (Gilbert and Slingerland, 2013; Howe et al., 2013; Iyengar et al., 2015; Simpson and Brown, 2013; Swami et al., 2016). A biossíntese de estrogênio após a menopausa é catalisada principalmente no tecido adiposo, através da conversão de androgênios suprarrenais em estrogênios pela aromatase (Liedtke et al., 2012). No tecido mamário, o estrogênio local é fator essencial para que ocorra a fase de promoção na carcinogênese da neoplasia mamária (Pichard et al., 2008). Na obesidade, a inflamação no tecido adiposo é ativada e mantida pela via do fator nuclear kappa B (NF- κ B). A ativação dessa via aumenta a expressão da aromatase nos adipócitos da mama e, portanto, a maior síntese de estrogênio local. Da mesma forma, várias citocinas que são reguladas positivamente no tecido adiposo, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), estimulam a atividade da aromatase (Picon-Ruiz et al., 2017).

Mulheres com SM apresentam níveis elevados de insulina circulante e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (Arcidiacono et al., 2012). A hiperinsulinemia reduz os níveis da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e aumenta a biodisponibilidade do estrogênio, aumentando assim o risco de câncer de mama (Wallace et al., 2013). Por outro lado, altos níveis de TNF- α e IL-6 no tecido adiposo prejudicam a ativação da subunidade do receptor β de insulina e diminuem o transporte de glicose, mediando a resistência à insulina e regulando

positivamente os níveis de insulina e IGF-1 (Kern et al., 2001). Como o IGF-1 é um potente mitógeno do câncer de mama, níveis circulantes elevados de insulina e IGF-1 na obesidade contribuem fortemente para o aumento do risco de câncer de mama e mortalidade em mulheres obesas com síndrome metabólica (Picon-Ruiz et al., 2017).

Componentes individuais da SM, assim como a própria síndrome, têm sido associadas ao aumento do risco e pior prognóstico do câncer de mama entre as mulheres na pós-menopausa (Bjørge et al., 2010; Buttros et al., 2013; Capasso et al., 2010; Esposito et al., 2013; Rosato et al., 2011; Wang et al., 2015). Healy *et al*, estudando 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, observaram que pacientes com SM apresentaram maiores taxas de estádios II, III e IV no momento do diagnóstico de câncer de mama quando comparadas às pacientes sem SM, sendo as taxas de 78% e 55% respectivamente. O alto grau histológico esteve diretamente relacionado à presença da SM. A hiperinsulinemia, a hiperglicemia e a obesidade central apresentaram relação direta com o comprometimento axilar, com alto grau histológico e estadiamento tardio no diagnóstico do câncer de mama (Healy et al., 2010). Em grande estudo populacional, Rosato *et al* compararam 3869 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com 4082 mulheres na mesma faixa etária sem câncer. Os fatores de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa foram: diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade e aumento da circunferência abdominal. Os autores concluíram que a SM é fator de risco para câncer de mama e que o risco aumenta com a idade (Rosato et al., 2011).

Alguns estudos analisaram a SM e a obesidade em relação ao perfil IHQ e subtipos específicos de câncer de mama e a sobrevida em mulheres tratadas de câncer

de mama (Agresti et al., 2016; Cho et al., 2018; Dibaba et al., 2019; Grybach et al., 2018). Agresti et al. avaliaram a associação entre subtipos do câncer de mama e marcadores de adiposidade em 1779 pacientes. Em mulheres no menacme, os tumores do tipo luminal B HER2-negativo foram diretamente associados à RI e CC aumentada e os tumores triplo negativo com obesidade. E em mulheres na pós-menopausa, os tumores subtipos luminal B HER2-negativo foram positivamente relacionados com a SM. Os autores concluíram que antes da menopausa, os cânceres triplo-negativos estavam relacionados à obesidade e os subtipos luminais agressivos à adiposidade abdominal. Após a menopausa, os subtipos luminais mais agressivos que o Luminal A estavam relacionados à síndrome metabólica (Agresti et al., 2016). Cho et al investigaram o efeito do IMC na sobrevida de pacientes com câncer de mama no período de 1996 a 2013, de acordo com o subtipo de tumor e a presença de SM. O $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ foi um fator desfavorável em relação à sobrevida, particularmente em pacientes com tumores do subtipo luminal, com receptores hormonais positivos e HER-2 negativo (Cho et al., 2018). Grybach et al estudaram a taxa de sobrevida de 202 pacientes tratadas de câncer de mama de acordo com a idade, subtipo molecular e a presença de SM e observaram que a sobrevida é mais baixa em pacientes idosas com subtipo luminal B, em comparação com pacientes mais jovens, principalmente naquelas com diagnóstico de SM (Grybach et al., 2018).

Em recente estudo, Dibaba et al investigaram a associação entre SM e risco de mortalidade por câncer de mama de acordo com o status menopausal, obesidade e subtipo do tumor utilizando dados de 94.555 mulheres presentes na coorte do *National Institute of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study* (NIH-AARP). Durante período médio de acompanhamento de 14 anos, 607

mulheres morreram de câncer de mama. A SM foi associada a risco aumentado de mortalidade por câncer de mama nos tumores RE e RP positivos. Os autores concluíram que a presença da SM em mulheres tratadas de câncer de mama aumentou o risco de mortalidade, principalmente em mulheres na pós-menopausa (Dibaba et al., 2019).

Contudo poucos estudos avaliaram o impacto da SM sobre o perfil IHQ no momento do diagnóstico do câncer de mama (Healy et al., 2010; Lubián López et al., 2019; Can et al., 2013). Healy et al. avaliaram a composição corporal e o perfil metabólico em 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama. A SM foi diagnosticada em 39% dos pacientes. As pacientes com estádios tardios (II-IV) apresentaram maior risco de obesidade central e SM em comparação estágio inicial. Assim como, aquelas com axila positiva um maior risco de SM que pacientes com axila negativa. Os autores concluem que a SM e a obesidade central são comuns em pacientes com câncer de mama pós-menopausa, estando associados a tumores mais agressivos (Healy et al., 2010). Por outro lado, Can et al. investigaram o efeito da SM e da RI sobre os fatores prognósticos do câncer de mama em 71 mulheres na pós-menopausa. Observaram que 35% das mulheres apresentaram SM e 46% resistência à insulina (HOMA-IR >2,7) no momento do diagnóstico do câncer de mama. Não foi encontrada diferença significativa nos valores prognósticos do câncer de mama (tamanho do tumor, envolvimento dos linfonodos axilares, metástase à distância, estágio do tumor, receptor estrogênico e de progesterona e HER-2) entre as pacientes com e sem SM. Os autores concluem que são necessários mais estudos para demonstrar o efeito da SM no prognóstico do câncer de mama (Can et al., 2013).

Em recente estudo, López et al investigaram a biologia tumoral do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com SM no momento do diagnóstico comparadas aquelas sem SM. O estudo incluiu 168 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama e encontraram a presença de SM em 53,5% dos casos. No grupo com SM foi observado maior proporção de tumores indiferenciados (Grau 3), maior porcentagem de invasão linfovascular, maior taxa de positividade para o Ki-67 e de tumores RE negativos. Os autores discutem que a presença de SM no momento do diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa pode ser um fator-chave para avaliar o prognóstico, o potencial de metástase e o melhor tratamento adjuvante para esse tipo de tumor, sendo necessárias mais pesquisas para corroborar esses resultados (Lubián López et al., 2019).

2. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a síndrome metabólica (SM) e o perfil imuno-histoquímico (IHQ) do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

2.1. Objetivos Específicos

2.1.1. Avaliar a ocorrência da SM em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama e sua associação com o perfil IHQ.

2.1.2. Analisar a relação da SM com os diferentes subtipos do câncer de mama.

3. Métodos

Desenho do estudo e seleção da amostra

Foi realizado estudo clínico de corte transversal. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia – CAM “Prof. Emérito Laurival Antônio De Luca” da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP, de julho de 2018 e setembro de 2019. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Healy *et al.* (2010) que encontraram SM em 39% das mulheres na pós-menopausa com câncer de mama no momento do diagnóstico. Considerando essa frequência, com nível de significância de 7% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 186 pacientes. Foram incluídas mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama, em qualquer estágio clínico, sem tratamento oncológico prévio, com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade entre 45 e 75 anos. Os critérios de exclusão foram: presença DCV manifesta atual ou prévia, diabetes mellitus insulino dependente; obesidade mórbida, etilista ou drogadição. Todas as voluntárias participantes do estudo foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Foram solicitadas a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I), de acordo com exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB-UNESP em 8 de junho de 2018 (CAAE: 90159318.8.0000.5411, Anexo II).

Metodologia

Inicialmente, no dia da consulta, foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso de terapia hormonal (TH), história pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, dislipidemias, atividade física e pressão arterial. A medida da pressão arterial foi aferida no braço direito, com a paciente sentada com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios resistidos de moderada intensidade, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program (NCEP)/ Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): CC $\geq$ 88 cm; triglicerídeos $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol $<$ 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq$ 130/85 mmHg; glicose $\geq$ 100 mg/dL ou sob terapia (Grundy et al 2005).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e CC. Para mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com paciente descalça e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça,

mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *WHO* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que 18,5kg/m² como baixo peso, de 18,5-24,9kg/m² normal, de 25-29,9kg/m² sobrepeso, de 30-34,9kg/m² obesidade grau I, de 35-39,9kg/m² obesidade grau II e ≥ 40 kg/m² obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada para mulheres, acima de 88 cm (NCEP, 2001).

Análise Bioquímica

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 10 a 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer®*, *England*), foram obtidos 10 ml de sangue, diretamente em tubo seco (10 ml) com gel separador de soro. Ao final de cada coleta, foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). O tubo com o soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas. Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG) e glicose. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon®*, *USA*), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando-se reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak®*, *Bayer*, *USA*). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso, quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL (Friedewald et al, 1972). O LDL-c foi obtido, subtraindo-se o valor do CT, da soma do HDL-c e do TG dividido por cinco. Os valores considerados

ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL-c >50mg/dL, LDL-c <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL.

Anatomopatológico e Imuno-histoquímica

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, HER-2), atividade proliferativa epitelial (Ki67) e estágio do tumor. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e, graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1993), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico.

O estadiamento do tumor foi realizado de acordo do sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2018), sistema de estadiamento do câncer de mama com base nos seguintes fatores: tamanho do tumor primário (T), a extensão da disseminação para os linfonodos regionais (N) e a presença de metástases (M). E de acordo com o perfil de IHQ, os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A (RE +, RP +, HER-2 - e Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 - (RE+, RP+ ou -, HER-2 - e Ki-67 ≥14%); Luminal B HER-2 + (RE+, RP+ ou -, HER-2 + e qualquer Ki-67); Não-luminal HER-2 (RE -, RP -, HER2 + e qualquer Ki-67) e Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2- e qualquer Ki-67) (Goldhirsch et al, 2011).

O perfil de RE, RP, HER2 e Ki67 foi determinado pela técnica de IHQ utilizando blocos de tecido de acordo com o complexo estreptavidina-biotina-peroxidase,

segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark). Os ensaios de IHQ visam demonstrar a presença e localização de proteínas em secções de tecido, por meio de análise semi-quantitativa quanto à positividade ou negatividade do marcador. A coloração para IHQ é realizada em secções finas de tecido fixado em formalina que estão sujeitas a vários métodos de recuperação de antígenos. Isto é seguido por incubação do tecido com um anticorpo primário dirigido contra a proteína/antígeno alvo. Uma vez que os anticorpos são altamente específicos, o anticorpo irá ligar-se apenas à proteína de interesse na secção de tecido (Wells et al, 1984).

Para os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais (Hammond et al, 2010). Para o Ki67, como não existe consenso na literatura em relação à positividade, foi considerado positivo se mais de 14% das células tumorais estivessem marcadas (Goldhirsch et al, 2011). Para análise do HER2 foi utilizado critérios da ASCO (Hammond et al, 2010), sendo 0 sem marcação de membrana, 1+ marcação parcial de membrana, 2+ marcação completa de membrana, fraca ou moderada em mais de 10% das células tumorais e 3+ marcação completa e intensa de membrana em mais de 10% das células tumorais (Wolff et al, 2014). A amplificação do gene HER2 foi testada por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) quando a imuno-histoquímica resultou em escore 2+ (Dowsett et al, 2003).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa com câncer de

mama com (n=63) e sem síndrome metabólica (n=126). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às variáveis quantitativas com distribuição simétrica foi empregado o Teste *t-student* e para as variáveis assimétricas foi utilizado um ajuste em distribuição Gama. Na associação entre a frequência das variáveis categorizadas foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária considerando cada subtipo do câncer de mama (Luminal A, Luminal B HER2 +, Luminal B HER-2 positivo, Triplo negativo, Não Luminal HER-2) como variáveis respostas (dependente) em função da presença da SM e obesidade como variáveis explanatórias (independentes), obtendo-se a odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%, sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

4. Resultados

4.1. Artigo Original

Associação entre a síndrome metabólica e o perfil imuno-histoquímico no diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa

*Association between metabolic syndrome and immunohistochemical profile at breast
cancer diagnosis in postmenopausal women*

Motoki AH, Gaspar AL, Vespoli H, Nahas EAP.

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre a síndrome metabólica (SM) e o perfil imuno-histoquímico (IHQ) do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal com 189 mulheres, idade entre 45-75 anos, amenorreia >12 meses e idade ≥ 45 anos, com diagnóstico recente de câncer de mama, sem tratamento oncológico prévio. Foram coletados dados clínicos, antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura) e bioquímicos (colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG) e glicose). Foram avaliados dados sobre o câncer de mama (histopatológico, grau, estágio do tumor, linfonodos), status hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP; receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, HER-2) e atividade proliferativa epitelial (Ki67). Os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A, Luminal B HER-2 negativo, Luminal B HER-2 positivo, Não-Luminal HER-2 e Triplo-negativo. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) ≥ 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste t-student, a Distribuição Gama (variáveis assimétricas), o teste do Qui-quadrado e a regressão logística (odds ratio-OR).

Resultados: No momento do diagnóstico do câncer de mama, a SM foi diagnosticada em 33,3% (63/189) das mulheres. A média etária, o tempo de menopausa e o índice de massa corpórea (IMC) foram de 59.0 ± 10.6 anos, 11.4 ± 9.6 anos e 28.5 ± 5.5 kg/m², respectivamente, sem diferença entre mulheres com ou sem SM (controle). Mulheres com SM apresentaram maior frequência de tumores ≤ 2 cm quando comparadas as sem SM (49.2% vs 31.8%, respectivamente) (p=0.038). Em relação ao grau histológico,

estadiamento e envolvimento dos linfonodos axilares não houve diferenças ($p>0.05$). As pacientes com SM apresentaram maior proporção de tumores com RP positivos ($p=0.006$), HER-2 negativo ($p=0.034$) e de tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo ($p=0.038$) quando comparado a mulheres sem SM (79.4% vs 61.8%, 89.9% vs 78.6%, e 44,5% vs 27,8%, respectivamente). Na análise multivariada, ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, foi observado maior risco para tumores do subtipo Luminal B (HER-2 negativo) entre as mulheres com SM (OR 2.00, IC 95% 1.03-3.89), obesas (OR 2.03, IC 95% 1.06-3.90) e com deposição central de gordura (OR 1.96, IC 95% 1.01-4.03). Os demais subtipos do câncer de mama não apresentaram associação com a SM ou com seus componentes.

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, a presença de SM associou-se com indicadores de bom prognóstico do câncer de mama, como menor tamanho tumoral, positividade para RP e negatividade para receptor HER2 e com tumores do subtipo Luminal B.

Abstract

Objective: To evaluate the association between metabolic syndrome (MetS) and the breast cancer (BC) immunohistochemical profile in postmenopausal women.

Methods: An analytical cross sectional study was conducted with 189 women, aged 45-75 years and amenorrhea > 12 months, with newly diagnosed BC, no previous cancer treatment. Clinical, anthropometric and biochemical (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides (TG) and glucose) data were collected. Data on BC (histopathology, grade, tumor stage, lymph nodes), hormone status (estrogen receptor, ER; progesterone receptor, PR; human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) and epithelial proliferative activity (Ki67) were collected. Tumors were grouped into five subtypes: Luminal A, Luminal B HER-2 negative, Luminal B HER-2 positive, Non-luminal HER-2 and Triple-negative. Women with three or more of the following criteria were diagnosed with metabolic syndrome (MetS): waist circumference ≥ 88 cm; triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. For statistical analysis, the t-student test, the Gamma Distribution (asymmetric variables), the chi-square test and the logistic regression (OR-odds ratio) were used.

Results: Among 189 patients, 63 (33.3%) had MetS at the time of diagnosis. The mean age, time since menopause and BMI were 59.0 ± 10.6 years, 11.4 ± 9.6 years and 28.5 ± 5.5 kg/m², respectively, without difference between women with or without MetS (control). Women with MetS had a higher frequency of tumors ≤ 2 cm when compared to women without MetS (49.2% vs 31.8%, respectively) ($p=0.038$). There were no differences in histological grade, staging, and axillary lymph node ($p>0.05$). Patients with MetS had a higher proportion of tumors with positive PR ($p=0.006$), negative HER-

2 ($p=0.034$) and Luminal B HER-2 negative tumors ($p=0.038$) when compared to women without MetS (79.4% vs 61.8%, 89.9% vs 78.6%, and 44.5% vs 27.8%, respectively). Multivariate analysis, adjusted for age, time at menopause and BMI, showed a higher risk for Luminal B HER-2 negative tumors among women with MetS (OR 2.00, 95% CI 1.03-3.89), obese (OR 2.03, 95% CI 1.06-3.90) and with abdominal obesity (OR 1.96, 95% CI 1.01-4.03). The other BC subtypes were not associated with MetS or its components.

Conclusion: In postmenopausal women with newly diagnosed BC, the presence of MetS was associated with indicators of better BC prognosis, such as smaller tumor size, PR positivity and HER-2 negativity, and Luminal B tumors subtype.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais estudada no mundo (1). Em 2020, cerca de 2 milhões de mulheres serão diagnosticadas com a doença e 622 mil morrerão da doença em todo o mundo (2). No Brasil, é estimado que no triênio 2020 – 2022, sejam diagnosticados 66.280 novos casos de câncer por ano, correspondendo a 29,7% do total de casos novos de câncer no país. (3) O risco de uma mulher desenvolver câncer de mama é maior naquelas na pós-menopausa com SM quando comparadas a mulheres também na pós-menopausa sem SM (4, 5). Sendo que a SM é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia (6) e acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, e tem como uma das consequências o aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV (7, 8).

Estudo de corte transversal avaliou a frequência da SM em 104 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama com pelo menos cinco anos de diagnóstico acompanhadas na FMB-UNESP comparadas a 208 mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama (controle). A SM foi diagnosticada em 50% das mulheres tratadas de câncer de mama e 37,5% no grupo controle. Maior porcentagem de pacientes tratadas de câncer de mama (46,2%) era obesa quando comparadas ao controle (32,7%) (9). Estudo de revisão avaliando a associação entre SM e o câncer de mama na pós-menopausa, incluindo nove artigos com 6.417 casos, encontrou que a SM se associou a aumento de 52% no risco do câncer de mama (4). Componentes individuais da SM, especialmente a obesidade abdominal, assim como a própria síndrome, tem sido associada ao aumento do risco e também ao prognóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (4,10-13). Recente estudo

populacional examinou a associação entre os fenótipos metabólicos de obesidade definidos pela presença ou não da SM com risco de câncer de mama na pós-menopausa em uma análise prospectiva de uma coorte de mulheres na pós-menopausa. Em 15 anos de seguimento, foram diagnosticados 1.176 casos de câncer de mama. A obesidade, independentemente da SM, foi associada ao aumento do risco de câncer de mama; mas ser obesa e com SM foi associado ao maior risco (14).

Atualmente o padrão biológico do câncer de mama determinado pelo perfil imuno-histoquímico (IHQ) é considerado ferramenta importante na avaliação do prognóstico do câncer de mama, incluída recentemente na 8ª edição do sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (15). O uso rotineiro da IHQ ao invés da avaliação genômica se dá graças ao alto grau de correlação e aos menores custos e complexidade da IHQ em relação a avaliação genômica do tumor. A avaliação pela IHQ do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e a taxa de proliferação tumoral (Ki67) tornou-se fator essencial na condução de cada câncer de mama diagnosticado (16).

Recentes estudos avaliaram a presença de SM e de obesidade em relação ao perfil IHQ e subtipos específicos de câncer de mama e a sobrevida em mulheres tratadas de câncer de mama (17-20). Contudo poucos estudos avaliaram o impacto da SM sobre o perfil IHQ no momento do diagnóstico do câncer de mama (11,21,22).

Healy et al. analisaram a composição corporal e o perfil metabólico em 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama. As pacientes com estádios tardios (II-IV) e axila positiva apresentaram maior risco de obesidade central e SM em comparação estágio inicial e axila negativa. Os autores concluem que a SM e a obesidade central são comuns em pacientes com câncer de

mama na pós-menopausa, estando associados a tumores mais agressivos (11). Por outro lado, Can et al. investigando o efeito da SM sobre os fatores prognósticos do câncer de mama em 71 mulheres pós-menopausa, não encontraram diferenças nos indicadores prognósticos do câncer de mama (tamanho do tumor, envolvimento dos linfonodos axilares, metástase à distância, estágio do tumor, receptor estrogênico e de progesterona e HER-2) entre as pacientes com e sem SM. Os autores concluem que são necessários mais estudos para demonstrar o efeito da SM no prognóstico do câncer de mama (21). Baseado nesses dados, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a síndrome metabólica (SM) e o perfil imuno-histoquímico (IHQ) do câncer de mama no momento do diagnóstico em mulheres na pós-menopausa.

MÉTODOS

Foi realizado estudo clínico de corte transversal. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP, de julho de 2018 a setembro de 2019. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Healy et al. (11) que encontraram SM em 39% das mulheres na pós-menopausa no momento do diagnóstico do câncer de mama. Considerando essa frequência, com nível de significância de 7% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 186 pacientes. Foram incluídas mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama, em qualquer estágio clínico, sem tratamento oncológico prévio, com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade entre 45 e 75 anos. Os critérios de exclusão foram: presença de DCV manifesta atual ou prévia; diabetes mellitus insulino dependente; obesidade mórbida, etilista ou

drogaditas. Para todas as pacientes selecionadas foram esclarecidos os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP.

Metodologia

Inicialmente, no dia da consulta, foram coletados os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso de terapia hormonal (TH), história pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, atividade física e pressão arterial. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program(NCEP)/ Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III): circunferência da cintura ≥ 88 cm; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL ou sob terapia (6).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura (CC). Foram empregados os critérios da World Health Organization de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que $18,5 \text{ kg/m}^2$ como baixo peso, de $18,5$ - $24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 - $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso, de 30 - $34,9 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau I, de

35-39,9kg/m² obesidade grau II e > 40kg/m² obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada para mulheres, a partir de 88 cm (23).

Análise Bioquímica

Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicerídeos (TG) e glicose. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (Technicon®, USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando-se reagentes comerciais específicos (Sera-Pak®, Bayer, USA). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso, quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL (24). O LDL-c foi obtido, subtraindo-se o valor do CT, da soma do HDL-c e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL-c >50mg/dL, LDL-c <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL.

Anatomopatológico e Imuno-histoquímica

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, estágio do tumor, status de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP; receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, HER2) e atividade proliferativa epitelial (Ki67). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e, graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II

(moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston-Ellis (24), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento anatômico e prognóstico do tumor foi realizado de acordo do sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (15).

O perfil do receptor hormonal e a atividade proliferativa epitelial foram avaliados por métodos padrão, utilizando IHQ para RE, RP, HER-2 e Ki-67. A IHQ com anticorpos para RE, RP, HER-2, Ki-67 foi realizada de acordo com os complexos de estreptavidina-biotina-peroxidase (DakoCytomation®, Glostrup, Dinamarca). Os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear acima de 1% das células tumorais (26). O Ki67 foi considerado positivo se mais de 14% das células tumorais estivessem marcadas (16). O HER2 foi considerado positivo se a IHQ fosse 3+ (marcação completa de membrana em mais de 10% das células tumorais) (27) ou se a hibridação in situ fluorescente (FISH), realizada sistematicamente em todos os tumores de IHC 2+, apresentasse amplificação genômica HER-2 (28). De acordo com o perfil de IHQ, os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A (RE +, RP +, HER-2 - e Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 - (RE+, RP+ ou -, HER-2 - e Ki-67 ≥14%); Luminal B HER-2 + (RE+, RP+ ou -, HER-2 + e qualquer Ki-67); Não-luminal HER-2 (RE -, RP -, HER2 + e qualquer Ki-67) e Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2- e qualquer Ki-67) (16).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa com câncer de

mama com e sem síndrome metabólica. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às variáveis quantitativas com distribuição simétrica foi empregado o Teste t-student e para as variáveis assimétricas foi utilizado um ajuste em distribuição Gama. Na associação entre a frequência das variáveis categorizadas foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária considerando cada subtipo do câncer de mama (Luminal A, Luminal B HER-2 negativo, Luminal B HER-2 positivo, Não-Luminal HER-2 e Triplo-negativo) como variáveis respostas (dependente) em função da presença da SM e obesidade como variáveis explanatórias (independentes), obtendo-se a odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%, sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa Statistical Analyses System (SAS), versão 9.4.

RESULTADOS

No momento do diagnóstico do câncer de mama, a SM foi observada em 33,3% (63/189) das mulheres. Foram realizadas comparações nas características clínicas, antropométricas, bioquímicas, anatomopatológicas e IHQ entre as mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com SM (n=63) e sem SM (n=126) e estão representadas nas Tabelas 1 e 2. Verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, idade e tempo de menopausa, índice de massa corpórea

(IMC), pressão arterial sistólica e nos valores de colesterol total e LDL ($p>0.05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa em relação aos critérios diagnósticos da SM (circunferência da cintura, pressão arterial diastólica, HDL, triglicerídeos e glicose) ($p<0.05$). Não foram observadas diferenças quanto à frequência de tabagismo, uso de TH, sedentarismo e hipertensão arterial ($p>0.05$), apenas houve diferença em relação ao diabetes ($p<0.05$) (Tabela 1).

Na amostra total dos 189 casos de câncer de mama, observou-se que 55% das mulheres estavam no estágio anatômico II; 90,5% com carcinoma ductal; 62,4% tumor > 2 cm; 51,3% axila positiva; 77,3% RE positivo; 67,7% RP positivo; 82% HER-2 negativo e 67,7% Ki-67 positivo (Tabela 2). De acordo com o perfil de IHQ, 34,9% dos tumores eram do subtipo Luminal A, 32,8% Luminal B HER-2 negativo, 11,1% Luminal B HER-2 positivo, 16,4% Triplo negativo e 4,8% Não-luminal HER-2 (Tabela 3).

Na comparação das características anatomopatológicas e IHQ entre os grupos foi observado que mulheres com SM apresentaram maior frequência de tumores ≤ 2 cm quando comparadas as mulheres sem SM (49,2% vs 31,8%, respectivamente) ($p=0.038$). Em relação ao grau histológico, estadiamento e envolvimento dos linfonodos axilares não houve diferença entre os grupos ($p>0.05$). As pacientes com SM apresentaram maior proporção de tumores com RP positivos ($p=0.006$) e HER-2 negativo ($p=0.034$), sem diferenças no RE e Ki67, quando comparadas as mulheres sem SM (Tabela 2).

Na Tabela 3 foram apresentados os subtipos do câncer de mama de acordo com presença ou ausência da SM. Maior proporção de tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo ($p=0.038$) foi observado em mulheres com SM quando comparadas as mulheres sem SM (42,8% vs 27,8%, respectivamente). Os demais subtipos do câncer

de mama não apresentaram diferenças nas proporções de acordo com a presença da SM (Tabela 3).

Na Tabela 4 foi avaliada a relação entre o perfil IHQ do câncer de mama e a obesidade e deposição central de gordura. Mulheres com obesidade abdominal ($CC \geq 88$ cm), semelhantemente às aquelas com SM, apresentaram maior frequência de tumores com RP positivos ($p=0.049$) comparadas a mulheres sem deposição central de gordura (75.2% vs 60.0%, respectivamente). Nas pacientes obesas ($IMC \geq 30$ kg/m²) foi observado maior ocorrência de tumores HER-2 negativos ($p=0.047$) e consequentemente de tumores do subtipo Luminal B (HER-2 negativo) ($p=0.032$) em comparação aquelas não obesas (90.9% vs 80.5% e 43.9% vs 27.7%, respectivamente) (Tabela 4).

Na análise multivariada, ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, foi observado maior risco para tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo entre as mulheres com SM (OR 2.00, IC 95% 1.03-3.89), obesas (OR 2.03, IC 95% 1.06-3.90) e com deposição central de gordura (OR 1.96, IC 95% 1.01-4.03). Os demais subtipos do câncer de mama não apresentaram associação com a SM, ou com seus componentes (Tabela 5).

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as 189 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama de acordo com presença de síndrome metabólica (SM).

Variáveis	Total (n=189)	Com SM (n=63)	Sem SM (n=126)	Valor <i>p</i> *
Idade, anos	59.0±10.6	60.0±10.4	58.5±10.7	0.198 ^a
Idade da menopausa, anos	47.1±5.0	46.1±5.3	47.4±4.9	0.476 ^a
Tempo de menopausa, anos	11.4±9.6	12.3±10.3	10.9±9.3	0.437 ^a
Paridade, nº de filhos	2.6±1.7	2.6±2.0	2.6±1.8	0.988 ^b
IMC, kg/m ²	28.5±5.5	30.2±5.0	27.8±5.5	0.415 ^a
CC, cm	94.5±11.8	100.0±9.6	92.1±12.0	0.049^a
PAS, mmHg	129.5±15.7	135.0±16.9	127.0±14.6	0.193 ^a
PAD, mmHg	81.8±9.9	82.3±11.5	81.6±9.2	0.046^a
Colesterol Total, mg/dL	202.7±43.1	220.8±41.6	194.3±41.4	0.929 ^a
HDL, mg/dL	55.8±15.0	55.8±16.1	56.6±12.3	0.028^a
LDL, mg/dL	118.6±35.9	128.3±39.0	114.1±33.6	0.184 ^a
Triglicerídeos, mg/dL	143.8±69.2	184.8±71.5	124.6±59.3	<.0001^b
Glicose, mg/dL	99.6±27.7	115.3±39.7	92.2±15.4	<.0001^b
Tabagismo, n (%)	63 (33.3)	22 (34.9)	41 (32.5)	0.781 ^c
Uso de TH, n (%)	24 (12.6)	9 (14.2)	15 (11.9)	0.775 ^c
Sedentarismo, n (%)	136 (72.0)	48 (76.1)	89 (70.6)	0.523 ^c
Hipertensão, n (%)	97 (51.3)	35 (55.5)	63 (50.0)	0.584 ^c
Diabetes, n (%)	22 (11.6)	15 (23.8)	8 (6.3)	0.005^c

Valores expressos em média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem).

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; TH, terapia hormonal.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (^aTeste *t-Student*, ^bTeste de Distribuição Gama, ^cTeste do Qui-Quadrado).

Tabela 2. Comparação das características anatomopatológicas e imunohistoquímicas entre as 189 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama de acordo com presença de síndrome metabólica.

Variáveis	Total (n=189)	Com SM (n=63)	Sem SM (n=126)	Valor <i>p</i>*
Tamanho do tumor (cm), n (%)				0.038
≤ 2	71 (37.6)	31 (49.2)	40 (31.8)	
>2	118 (62.4)	32 (50.8)	86 (68.2)	
Histologia, n (%)				0.258
Ductal	171 (90.5)	55 (87.3)	116 (92.1)	
Lobular	18 (9.5)	8 (12.7)	10 (7.9)	
Grau Histológico, n (%)				0.060
I-Baixo	19 (10.0)	10 (15.8)	9 (7.1)	
II - Intermediário	99 (52.4)	34 (54.0)	65 (51.6)	
III-Alto	71 (37.6)	19 (30.2)	52 (41.3)	
Estadiamento Anatômico				0.336
I	45 (23.9)	19 (30.1)	26 (20.7)	
II	104 (55.0)	33 (52.5)	71 (56.3)	
III	21 (11.1)	5 (7.9)	16 (12.7)	
IV	19 (10.0)	6 (9.5)	13 (10.3)	
Estadiamento Prognóstico				0.219
I	58 (30.7)	17 (27.0)	41 (32.6)	
II	84 (44.5)	28 (44.4)	56 (44.3)	

III	28 (14.8)	12 (19.1)	16 (12.8)	
IV	19 (10.0)	6 (9.5)	13 (10.3)	
Linfonodos, n (%)				0.743
Negativo	92 (48.7)	30 (47.7)	62 (49.2)	
Positivo	97 (51.3)	33 (52.3)	64 (50.8)	
Receptor Estrogênio, n (%)				0.077
Positivo	146 (77.3)	53 (84.1)	93 (73.7)	
Negativo	43 (27.7)	10 (15.9)	33 (26.2)	
Receptor Progesterona, n (%)				0.006
Positivo	128 (67.7)	50 (79.4)	78 (61.9)	
Negativo	61 (32.3)	13 (20.6)	48 (38.1)	
HER-2, n (%)				0.034
Positivo	34 (18.0)	7 (11.1)	27 (21.4)	
Negativo	155 (82.0)	56 (89.9)	99 (78.6)	
Ki-67, n (%)				0.723
<14%	61 (32.3)	19 (30.2)	42 (33.3)	
≥ 14%	128 (67.7)	44 (69.8)	84 (66.7)	

Valores expressos em frequencia (porcentagem).

HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3. Subtipos do câncer de mama de acordo com presença de síndrome metabólica em 189 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama

Variáveis	Total (n=189)	Com SM (n=63)	Sem SM (n=126)	Valor p^*
Luminal A, n (%)				0.744
Sim	66 (34.9)	21 (33.3)	45 (35.7)	
Luminal B HER-2 -, n (%)				0.038
Sim	62 (32.8)	27 (42.8)	35 (27.8)	
Luminal B HER-2 +, n (%)				0.533
Sim	21 (11.1)	6 (9.5)	15 (11.9)	
Triplo negativo, n (%)				0.150
Sim	31 (16.4)	6 (9.5)	25 (19.8)	
Não-luminal HER-2, n (%)				0.704
Sim	9 (4.8)	3 (4.8)	6 (4.8)	

Valores expressos em frequência (porcentagem).

HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2;

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 4- Relação entre o perfil imuno-histoquímico do câncer de mama e a obesidade e obesidade abdominal em 189 mulheres na pós-menopausa.

Variáveis	Obesidade		Valor p*	Obesidade Abdominal		Valor p*
	Sim	Não		Sim	Não	
	(n=66)	(n=123)		(n=129)	(n=60)	
RE, n (%)			0.265			0.241
Positivo	55(83.3)	94 (76.4)		104(80.6)	44(73.3)	
Negativo	11 (16.7)	29 (23.6)		25(19.4)	16(26.7)	
RP, n (%)			0.106			0.049
Positivo	52(78.8)	82(66.7)		97(75.2)	35(60.0)	
Negativo	14(21.2)	41(33.3)		32(24.8)	24(40.0)	
HER-2, n (%)			0.047			0.056
Positivo	6(9.1)	24(19.5)		16(12.4)	14(23.3)	
Negativo	60(90.9)	99(80.5)		113(87.6)	46(76.7)	
Ki-67, n (%)			0.651			0.418
<14%	23(34.8)	39(31.7)		45(34.9)	17(28.3)	
≥ 14%	43(65.2)	84(68.3)		84(65.1)	43(71.7)	
Luminal A, n (%)			0.821			0.919
Sim	22(33.4)	43(35.0)		45(34.2)	31(35.0)	
Luminal B HER-2 -, n (%)			0.032			0.065
Sim	29(43.9)	34(27.7)		48(37.2)	14(23.3)	

Luminal B HER-

2 +, n (%) 0.372 0.172

Sim 6(9.1) 16(13.0) 12(9.3) 10(16.7)

Triplo negativo, 0.358 0.516

n (%)

Sim 9(13.6) 23(18.7) 20(15.5) 12(20.0)

Não-luminal

HER-2, n (%) 0.191 0.253

Sim 2(3.1) 8(6.5) 3(4.7) 5(8.4)

Valores expressos em frequência (porcentagem).

RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 5. Análise multivariada considerando subtipos do câncer de mama (Luminal A, Luminal B HER2 +, Luminal B HER-2 positivo, Triplo negativo, Não Luminal HER-2) em função da presença da síndrome metabólica e seus componentes e obesidade em 189 mulheres na pós-menopausa.

	Luminal A	Luminal B HER-2 -	Luminal B HER-2 +	Triplo Negativo	Não Luminal HER 2
Variáveis	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)	OR (95% IC)
SM					
não	1	1	1	1	1
sim	0.89 (0.45-1.75)	2.00 (1.03-3.89)	0.71 (0.25-2.07)	0.50 (0.19-1.30)	0.73 (0.14-3.73)
HDL (mg/dL)					
≥50	1	1	1	1	1
<50	1.51(0.79-2.88)	0,78 (0.41-1.48)	1.91 (0.65-5.61)	0.58 (0.26-1.31)	0.67 (0.16-2.80)
TG (mg/dL)					
<150	1	1	1	1	1
≥150	0.73 (0.38-1.39)	1.48 (0.77-2.81)	0.75 (0.27-2.10)	0.93 (0.41-2.12)	1.58 (0.38-6.53)
Glicose (mg/dL)					
<100	1	1	1	1	1
≥100	0.73 (0.37-1.44)	1.31 (0.67-2.54)	1.15 (0.43-3.06)	1.27 (0.56-2.88)	0.28 (0.04-2.40)
PA (mmHg)					
<130/85	1	1	1	1	1
≥130/85	1.40 (0.73-2.69)	1.76 (0.91-3.40)	0.65(0.23-1.89)	0.46 (0.18-1.19)	0.92 (0.38-2.10)
CC					
<88	1	1	1	1	1
≥88	1.03 (0.53-2.02)	1.96 (1.01-4.03)	0.52 (0.20-1.34)	0.76 (0.33-1.73)	0.44 (0.11-1.85)

Obesidade

IMC < 30kg/m ²	1	1	1	1	1
IMC ≥ 30kg/m ²	0.93 (0.48-1.79)	2.03 (1.06-3.90)	0.62 (0.21-1.79)	0.66 (0.27-1.59)	0.26 (0.03-2.21)

SM, síndrome metabólica; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PA pressão arterial; HDL, *high-density lipoprotein*; TG, triglicerídeos.

Regressão logística com Odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%, ajustada para idade e tempo de menopausa.

DISCUSSÃO

No presente estudo, em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, a presença de SM associou-se com indicadores de bom prognóstico do câncer de mama, como menor tamanho tumoral, positividade para RP, negatividade para o HER-2. A SM esteve presente em 33.9% das pacientes no momento do diagnóstico do câncer de mama. Estes resultados estão em concordância com os estudos de Healy et al.(11) e Can et al.(21) que demonstraram ocorrência de SM no câncer de mama recente de 39% (42/105) e 35% (25/71) respectivamente. Por outro lado, Lubián Lopez et al.(22) encontraram ocorrência de SM no diagnóstico de câncer de mama em 53,5% (90/168), semelhante às taxas observadas em mulheres tratadas de câncer de mama (9,29). Esses resultados podem variar de acordo com o método empregado para o diagnóstico da SM, da etnia, da população avaliada e da faixa etária. Em grande estudo populacional, Rosato et al. avaliaram 3869 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e 4082 mulheres na mesma faixa etária sem câncer. Os fatores de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa foram: diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia, obesidade e aumento da circunferência abdominal. Os autores concluíram que a SM é fator de risco para câncer de mama e que o risco aumenta com a idade (30).

Nesta pesquisa, mulheres com SM apresentaram maior frequência de tumores menores, com receptor de progesterona positivo e HER-2 negativo e consequentemente maior proporção de tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo. De nosso conhecimento, na literatura apenas dois estudos avaliaram a relação direta entre a SM e o perfil IHQ em mulheres no período de pós-menopausa e no momento do diagnóstico do câncer de mama, com diferentes resultados (11,22). Healy et al.

avaliaram 105 mulheres e não encontraram diferenças na frequência de receptores hormonais ou de tumores triplo negativo entre mulheres com ou sem SM (11). Lopez et al. observaram que mulheres com SM apresentaram maior proporção de tumores RE negativo, de Ki67 positivo e de tumores triplo-negativos (22).

Por outro lado, nossos resultados estão em concordância com estudos que avaliaram a associação entre adiposidade e câncer de mama (17,31). Agresti et al. estudaram a relação entre subtipos do câncer de mama e marcadores de adiposidade em 1779 pacientes. Em mulheres no menacme, os tumores do subtipo luminal B HER2-negativo foram positivamente associados à resistência insulínica e à circunferência da cintura aumentada e os tumores triplo-negativos com obesidade. E em mulheres na pós-menopausa, os tumores subtipos luminal B HER2-negativo foram positivamente relacionados com a obesidade central e SM. Os autores concluíram que antes da menopausa, os tumores triplo-negativos estavam relacionados à obesidade e os subtipos luminais agressivos à adiposidade abdominal. Após a menopausa, os subtipos luminais de melhor prognóstico estavam relacionados à SM (17). Jeong et al. avaliaram o efeito do índice de massa corpórea (IMC) no risco de câncer de mama de acordo com vários subtipos e o status da menopausa em 16.190 pacientes com câncer de mama (idades entre 35 e 80 anos). Em mulheres obesas na pré-menopausa, o risco foi maior para o subtipo triplo- negativo e na pós-menopausa, o Luminal A e o Luminal B HER2 negativo mostraram maior risco. Os autores concluem que o efeito do IMC no câncer de mama difere de acordo com vários subtipos e receptores hormonais e com o status da menopausa (31).

No presente estudo, a obesidade abdominal esteve presente em 68.2% (129/189) e a obesidade em 34.9% (66/189). Reconhecidamente, a obesidade é um

fator de risco para o câncer de mama receptor hormonal positivo em mulheres na pós-menopausa (31–33). De todos os componentes da SM, a obesidade abdominal parece ser o fator inicial essencial que fornece ligação direta entre a inflamação e alterações do metabolismo com o câncer de mama (1,13). Na obesidade abdominal, a inflamação no tecido adiposo é ativada e mantida pela via do fator nuclear kappa B (NF-κB). A ativação dessa via aumenta a expressão da aromatase nos adipócitos da mama e, portanto, a maior síntese de estrogênio local. Da mesma forma, várias citocinas que são reguladas positivamente no tecido adiposo, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), estimulam a atividade da aromatase (33). Esta produção local de estrogênio é especialmente significativa em mulheres na pós-menopausa (34). Por outro lado, mulheres com SM apresentam níveis elevados de insulina circulante e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), este um potente mitógeno das células tumorais (33,35). A hiperinsulinemia reduz os níveis da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e aumenta a biodisponibilidade do estrogênio (36). Assim, a obesidade associada a SM e resistência à insulina contribuem para o aumento da síntese de estrogênios mamários, impulso para o crescimento de tumores receptores hormonais positivos (37–41). Esse aumento da concentração de estrogênios circulantes não só estimula o crescimento do câncer de mama com receptores de estrogênio positivos, como também influencia positivamente na formação de receptores de progesterona e negativamente na transcrição de HER-2, principalmente em mulheres na pós-menopausa (42,43).

Esses dados são consistentes com o presente estudo, em que pela análise multivariada foi demonstrado que mulheres na pós-menopausa com SM, obesas e com deposição central de gordura apresentaram maior risco para tumores do subtipo

Luminal B HER-2 negativo. Os subtipos do câncer de mama definidos pelos status de RE, RP, HER-2 e Ki67 diferem em suas respostas ao tratamento e ao prognóstico (16,17). Grybach et al. estudaram a taxa de sobrevida de 202 pacientes tratadas de câncer de mama de acordo com a idade, subtipo molecular e a presença de SM e observaram que a sobrevida é mais baixa em pacientes idosas com subtipo luminal B, em comparação com pacientes mais jovens, principalmente naquelas com diagnóstico de SM (19). Em recente estudo, Dibaba et al. investigaram a associação entre SM e risco de mortalidade por câncer de mama de acordo com o status menopausal, obesidade e subtipo do tumor utilizando dados de 94.555 mulheres presentes na coorte do *National Institute of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study* (NIH-AARP). Durante período médio de acompanhamento de 14 anos, 607 mulheres morreram de câncer de mama. A SM foi associada a aumento de 73% no risco de mortalidade por câncer de mama e essa associação permaneceu significativa entre as mulheres na pós-menopausa e com sobrepeso/obesidade. A SM foi associada a risco aumentado de mortalidade por câncer de mama nos tumores RE e RP positivos. Os autores concluíram que a presença da SM em mulheres tratadas de câncer de mama aumentou o risco de mortalidade, principalmente em mulheres na pós-menopausa (20). A presença de SM no momento do diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa pode ser um fator-chave para avaliar o prognóstico, o potencial de metástase e o melhor tratamento adjuvante para esse tipo de tumor, sendo necessárias mais pesquisas para corroborar os resultados (22).

A associação entre obesidade, SM e câncer de mama receptor hormonal positivo é mais notável em mulheres que nunca usaram terapia hormonal (TH) da menopausa (31,44,45). Em nossa pesquisa apenas 12,6% (24/189) das participantes

referiram uso prévio de TH, sem diferenças entre mulheres com ou sem SM ($p>0.05$). Recente meta-análise, analisando o risco de câncer de mama associado a diferentes tipos de TH na menopausa, demonstrou que o aumento do risco de câncer de mama receptor hormonal positivo associado a TH foram mais significativos em mulheres com IMC normal que em mulheres obesas. Os autores discutem que em mulheres obesas com aumentado nível de estrogênio endógeno circulante, o uso de TH adicionou pouco ao já elevado risco de câncer de mama, sugerindo que adição de estrogênio exógeno agrega relativamente pouco à estimulação estrogênica do tecido mamário associado à adiposidade (45). Cho et al investigaram o efeito do IMC na sobrevida de pacientes com câncer de mama no período de 1996 a 2013, de acordo com o subtipo de tumor e a presença de SM. O IMC ≥ 25 kg/m² foi um fator desfavorável sobre a sobrevida, particularmente em pacientes com tumores do subtipo luminal, com receptores hormonais positivos e HER-2 negativo (18). A obesidade e suas consequências adversas são alguns dos poucos fatores de risco modificáveis para o câncer de mama na pós-menopausa e, portanto, uma medida importante para a prevenção do câncer de mama. Estratégias terapêuticas que visam o controle e tratamento da obesidade representam uma nova abordagem para a prevenção e tratamento do câncer de mama (11).

A presente pesquisa apresenta limitação quanto ao desenho do estudo, pois embora os resultados tenham sido ajustados para alguns potenciais confundidores, por se tratar de um estudo transversal, não é possível provar uma relação causal entre a SM e o câncer de mama. Outra limitação é que não foi realizada avaliação genômica considerada padrão ouro para a classificação dos subtipos moleculares, mas por ser complexa e de alto custo, dificulta seu uso na prática clínica. No entanto, existe alta

concordância entre seus resultados e os fornecidos pela IHQ. Isso faz com que a IHQ seja o exame mais utilizado para a classificação dos subtipos, que por sua vez auxilia e direciona as terapias alvo (46). A importância atual dos subtipos moleculares não pode ser subestimada, pois apresenta diferenças significativas em termos de incidência, fatores de risco, predição de alvos terapêuticos e exibem evolução clínica e de prognóstico únicos (47).

CONCLUSÃO

Em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, a presença de SM associou-se com indicadores de bom prognóstico do câncer de mama, como menor tamanho tumoral, positividade para RP e negatividade para receptor HER2. A SM e entre os seus componentes, a deposição central de gordura, associaram-se a maior risco para tumores Luminal B HER-2 negativo.

REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Wen Y, Li Z, Luo D, Zhang X. The molecular mechanisms between metabolic syndrome and breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):391–5.
2. OMS 2019. OMS - Organização Mundial da Saúde [WWW Document]. URL <http://gco.iarc.fr/> (accessed 1.10.20).
3. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020 [citado 14 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
4. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(12):1301–9.
5. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: A Case-Cohort Study Nested in a Multicentre Italian Cohort. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0128891.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
7. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5):431–8.

8. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003609.
9. Buttros D de AB, Nahas EAP, Vespoli HDL, Uemura G, de Almeida B da R, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause.* 2013;20(4):448–54.
10. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19(7):1737–45.
11. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol.* 2010;22(4):281–8.
12. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(12):1240–3.
13. Calip GS, Malone KE, Gralow JR, Stergachis A, Hubbard RA, Boudreau DM. Metabolic syndrome and outcomes following early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(2):363–77.
14. Kabat GC, Kim MY, Lee JS, Ho GY, Going SB, Beebe-Dimmer J, et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017;26(12):1730–5.
15. AJCC - AJCC 8th Edition Cancer Staging Form, Histology and Topography Supplements Available Now [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2020]. Disponível em:

<https://cancerstaging.org/About/news/Pages/AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-Form-and-Histology-and-Topography-Supplements-Available-Now.aspx>

16. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736–47.

17. Agresti R, Meneghini E, Baili P, Minicozzi P, Turco A, Cavallo I, et al. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(1):179–89.

18. Cho WK, Choi DH, Park W, Cha H, Nam SJ, Kim SW, et al. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e1141–7.

19. Grybach SM, Polishchuk LZ, Chekhun VF. Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome. *Exp Oncol*. 2018;40(3):243–8.

20. Dibaba DT, Ogunsina K, Braithwaite D, Akinyemiju T. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(1):209–18.

21. Can A, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Cokmert S, Demir L, et al. The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *J BUON*. 2013;18(4):845–50.

22. Lubián López DM, Castillo Lara M, Rodríguez Rodríguez B, Butrón Hinojo CA, Martínez Herrera A, Sánchez Borrego R, et al. Metabolic syndrome and prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *Breast J.* 2019;25(3):548–51.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–97.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
25. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol.* 1993;46(2):189–90.
26. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72.
27. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997–4013.
28. Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, et al. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol.* 2003;199(4):418–23.

29. Thomson CA, Thompson PA, Wright-Bea J, Nardi E, Frey GR, Stopeck A. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein in breast cancer survivors on adjuvant hormone therapy. *J Womens Health*. 2009;18(12):2041–7.
30. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2687–92.
31. Jeong SH, An Y, Ahn C, Park B, Lee MH, Noh D-Y, et al. Body mass index and risk of breast cancer molecular subtypes in Korean women: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; in press (doi: 10.1007/s10549-019-05451-1).
32. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):698–712.
33. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention: Breast Cancer, Inflammation, and Obesity. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):378–97.
34. Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:35–44.
35. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:789174.
36. Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):321–9.

37. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med.* 2013;64:45–57.
38. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6074–83.
39. Simpson ER, Brown KA. Minireview: Obesity and Breast Cancer: A Tale of Inflammation and Dysregulated Metabolism. *Mol Endocrinol.* 2013;27(5):715–25.
40. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med.* 2015;66:297–309.
41. Swami S, Krishnan AV, Williams J, Aggarwal A, Albertelli MA, Horst RL, et al. Vitamin D mitigates the adverse effects of obesity on breast cancer in mice. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):251–64.
42. Huang H-J, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between HER-2/neu and the progesterone receptor in oestrogen-dependent breast cancer is age-related. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(1):81–7.
43. Van Mieghem T, Leunen K, Pochet N, De Moor B, De Smet F, Amant F, et al. Body mass index and HER-2 overexpression in breast cancer patients over 50 years of age. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;106(1):127–33.
44. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569–78.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-

analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–68.

46. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206–23.

47. Caan BJ, Sweeney C, Habel LA, Kwan ML, Kroenke CH, Weltzien EK, et al. Intrinsic Subtypes from the PAM50 Gene Expression Assay in a Population-Based Breast Cancer Survivor Cohort: Prognostication of Short- and Long-term Outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):725–34.

5. Conclusões

- 1- Em mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, a síndrome metabólica esteve presente em 33,9% das pacientes.
- 2- A síndrome metabólica associou-se a maior frequência de tumores receptor progesterona positivo e receptor HER-2 negativo.
- 3- A síndrome metabólica e entre os seus componentes, a deposição central de gordura, foram associados a maior risco para tumores Luminal B HER-2 negativo.

6. Referências

- ACS, 2016. ACS - American Cancer Society [WWW Document]. URL <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html> (accessed 1.10.20).
- Agresti, R., Meneghini, E., Baili, P., Minicozzi, P., Turco, A., Cavallo, I., Funaro, F., Amash, H., Berrino, F., Tagliabue, E., Sant, M., 2016. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res. Treat.* 157, 179–189. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3802-3>
- AJCC, 2018. AJCC - AJCC 8th Edition Cancer Staging Form, Histology and Topography Supplements Available Now [WWW Document]. URL <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/AJCC-8th-Edition-Cancer-Staging-Form-and-Histology-and-Topography-Supplements-Available-Now.aspx> (accessed 1.9.20).
- Alberti, K., Zimmet, P., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 15.
- Allemani, C., Weir, H.K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., Bannon, F., Ahn, J.V., Johnson, C.J., Bonaventure, A., Marcos-Gragera, R., Stiller, C., Azevedo e Silva, G., Chen, W.-Q., Ogunbiyi, O.J., Rachet, B., Soeberg, M.J., You, H., Matsuda, T., Bielska-Lasota, M., Storm, H., Tucker, T.C., Coleman, M.P., 2015. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet* 385, 977–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
- Anderson, W.F., Chatterjee, N., Ershler, W.B., Brawley, O.W., 2002. Estrogen Receptor Breast Cancer Phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Breast Cancer Res. Treat.* 76, 27–36. <https://doi.org/10.1023/A:1020299707510>
- Arcidiacono, B., Iritano, S., Nocera, A., Possidente, K., Nevo, M.T., Ventura, V., Foti, D., Chiefari, E., Brunetti, A., 2012. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp. Diabetes Res.* 2012, 789174. <https://doi.org/10.1155/2012/789174>
- Berg, G., Mesch, V., Boero, L., Sayegh, F., Prada, M., Royer, M., Muzzio, M., Schreier, L., Siseles, N., Benencia, H., 2004. Lipid and Lipoprotein Profile in Menopausal Transition. Effects of Hormones, Age and Fat Distribution. *Horm. Metab. Res.* 36, 215–220. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814450>
- Bjørge, T., Lukanova, A., Jonsson, H., Tretli, S., Ulmer, H., Manjer, J., Stocks, T., Selmer, R., Nagel, G., Almquist, M., Concin, H., Hallmans, G., Häggström, C., Stattin, P., Engeland, A., 2010. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 19, 1737–1745. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0230>
- Blamey, R.W., Hornmark-Stenstam, B., Ball, G., Blichert-Toft, M., Cataliotti, L., Fourquet, A., Gee, J., Holli, K., Jakesz, R., Kerin, M., Mansel, R., Nicholson, R., Pienkowski, T., Pinder, S., Sundquist, M., van de Vijver, M., Ellis, I., 2010.

- ONCOPOOL – A European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur. J. Cancer* 46, 56–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.09.009>
- Buttros, D. de A.B., Nahas, E.A.P., Vespoli, H.D.L., Uemura, G., de Almeida, B. da R., Nahas-Neto, J., 2013. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause N. Y. N* 20, 448–454. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318272bd4a>
- Caan, B.J., Sweeney, C., Habel, L.A., Kwan, M.L., Kroenke, C.H., Weltzien, E.K., Quesenberry, C.P., Castillo, A., Factor, R.E., Kushi, L.H., Bernard, P.S., 2014. Intrinsic Subtypes from the PAM50 Gene Expression Assay in a Population-Based Breast Cancer Survivor Cohort: Prognostication of Short- and Long-term Outcomes. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 23, 725–734. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1017>
- Can, A., Alacacioglu, A., Kucukzeybek, Y., Erten, C., Cokmert, S., Demir, L., Dirican, A., Vedat Bayoglu, I., Akyol, M., Aslan, F., Oktay Tarhan, M., 2013. The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.* 18, 845–850.
- Capasso, I., Esposito, E., Pentimalli, F., Crispo, A., Montella, M., Grimaldi, M., Marco, M.R.D., Cavalcanti, E., D’Aiuto, M., Fucito, A., Frasci, G., Maurea, N., Esposito, G., Pedicini, T., Vecchione, A., D’Aiuto, G., Giordano, A., 2010. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol. Ther.* 10, 1240–1243. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.12.13473>
- Carter, C.L., Allen, C., 1989. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases 63, 7.
- Cho, W.K., Choi, D.H., Park, W., Cha, H., Nam, S.J., Kim, S.W., Lee, J.E., Yu, J., Im, Y.-H., Ahn, J.S., Park, Y.H., Kim, J.-Y., Ahn, S., 2018. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment. *Clin. Breast Cancer* 18, e1141–e1147. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.04.010>
- Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P., Garg, R., 2005. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation* 111, 1448–1454. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>
- De Caterina, R., Zampolli, A., Del Turco, S., Madonna, R., Massaro, M., 2006. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 83, 421S–426S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.421S>
- Dent, S., Oyan, B., Honig, A., Mano, M., Howell, S., 2013. HER2-targeted therapy in breast cancer: A systematic review of neoadjuvant trials. *Cancer Treat. Rev.* 39, 622–631. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.002>
- Diab, S.G., 2000. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 550–556. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.7.550>
- Dibaba, D.T., Ogunsina, K., Braithwaite, D., Akinyemiju, T., 2019. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. *Breast Cancer Res. Treat.* 174, 209–218. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5056-8>

- Dieli-Conwright, C.M., Wong, L., Waliany, S., Bernstein, L., Salehian, B., Mortimer, J.E., 2016. An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. *Cancer* 122, 2646–2653. <https://doi.org/10.1002/cncr.30104>
- Dowsett, M., Allred, C., Knox, J., Quinn, E., Salter, J., Wale, C., Cuzick, J., Houghton, J., Williams, N., Mallon, E., Bishop, H., Ellis, I., Larsimont, D., Sasano, H., Carder, P., Cussac, A.L., Knox, F., Speirs, V., Forbes, J., Buzdar, A., 2008. Relationship Between Quantitative Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER-2) Status With Recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J. Clin. Oncol.* 26, 1059–1065. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9437>
- Drewnowski, A., 2000. Nutrition transition and global dietary trends. *Nutrition* 16, 486–487. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00295-1](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00295-1)
- EBCTCG, 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* 365, 1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. *The Lancet* 365, 1415–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Elston, E.W., Ellis, I.O., 1993. Method for grading breast cancer. *J. Clin. Pathol.* 46, 189–190. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.2.189-b>
- Esposito, K., Chiodini, P., Capuano, A., Bellastella, G., Maiorino, M.I., Rafaniello, C., Giugliano, D., 2013. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 20, 1301–1309. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31828ce95d>
- Ford, E.S., Giles, W.H., Mokdad, A.H., 2004. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27, 2444–2449. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2444>
- Gerdes, J., Li, L., Schlueter, C., Duchrow, M., Wohlenberg, C., Gerlach, C., Stahmer, I., Kloth, S., Brandt, E., Flad, H.D., 1991. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am. J. Pathol.* 138, 867–873.
- Gilbert, C.A., Slingerland, J.M., 2013. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu. Rev. Med.* 64, 45–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-121211-091527>
- Gobbi, H., 2012. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J. Bras. Patol. E Med. Lab.* 48, 463–474. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000600013>
- Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H.-J., Panel members, 2013. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 24, 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B., Senn, H.-J., Panel members, 2011. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the

- Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 22, 1736–1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- Grundy, S.M., Brewer, H.B., Cleeman, J.I., Smith, S.C., Lenfant, C., 2004. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6>
- Grybach, S.M., Polishchuk, L.Z., Chekhun, V.F., 2018. Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome. *Exp. Oncol.* 40, 243–248.
- Gurka, M.J., Vishnu, A., Santen, R.J., DeBoer, M.D., 2016. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J. Am. Heart Assoc.* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003609>
- Hayes, D.F., Thor, A.D., Dressler, L.G., Weaver, D., Edgerton, S., Cowan, D., Broadwater, G., Goldstein, L.J., Martino, S., Ingle, J.N., Henderson, I.C., Norton, L., Winer, E.P., Hudis, C.A., Ellis, M.J., Berry, D.A., 2009. HER2 and Response to Paclitaxel in Node-Positive Breast Cancer [WWW Document]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071167>. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071167>
- Healy, L.A., Ryan, A.M., Carroll, P., Ennis, D., Crowley, V., Boyle, T., Kennedy, M.J., Connolly, E., Reynolds, J.V., 2010. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* 22, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.02.001>
- Hess, K.R., Pusztai, L., Buzdar, A.U., Hortobagyi, G.N., 2003. Estrogen Receptors and Distinct Patterns of Breast Cancer Relapse. *Breast Cancer Res. Treat.* 78, 105–118. <https://doi.org/10.1023/A:1022166517963>
- Howard, W.J., 2006. Obesity and the Risk of Myocardial Infarction in 27 000 participants from 52 countries: A Case-Control Study. *Yearb. Endocrinol.* 2006, 111–112. [https://doi.org/10.1016/S0084-3741\(08\)70315-9](https://doi.org/10.1016/S0084-3741(08)70315-9)
- Howe, L.R., Subbaramaiah, K., Hudis, C.A., Dannenberg, A.J., 2013. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 19, 6074–6083. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2603>
- IBGE, 2014. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [WWW Document]. URL <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads> (accessed 1.11.20).
- INCA, 2020. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [WWW Document]. INCA - Inst. Nac. Câncer. URL <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil> (accessed 4.14.20).
- Iyengar, N.M., Hudis, C.A., Dannenberg, A.J., 2015. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu. Rev. Med.* 66, 297–309. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050913-022228>
- Janssen, I., 2008. Menopause and the Metabolic SyndromeThe Study of Women's Health Across the Nation. *Arch. Intern. Med.* 168, 1568. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568>

- Kabat, G.C., Kim, M.Y., Lee, J.S., Ho, G.Y., Goings, S.B., Beebe-Dimmer, J., Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Rohan, T.E., 2017. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 26, 1730–1735. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0495>
- Kern, P.A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G., 2001. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 280, E745–E751. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>
- Koenders, P.G., Beex, L.V.A.M., Langens, R., Kloppenborg, P.W.C., Smals, A.G.H., Benraad, Th.J., Breast Cancer Study Group, 1991. Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.* 18, 27–32. <https://doi.org/10.1007/BF01975440>
- Kroman, N., Jensen, M.-B., Wohlfahrt, J., Mouridsen, H.T., Andersen, P.K., Melbye, M., 2000. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 320, 474–479.
- Liedtke, S., Schmidt, M.E., Vrieling, A., Lukanova, A., Becker, S., Kaaks, R., Zaineddin, A.K., Buck, K., Benner, A., Chang-Claude, J., Steindorf, K., 2012. Postmenopausal Sex Hormones in Relation to Body Fat Distribution. *Obesity* 20, 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.383>
- Lubián López, D.M., Castillo Lara, M., Rodríguez Rodríguez, B., Butrón Hinojo, C.A., Martínez Herrera, A., Sánchez Borrego, R., Mendoza Ladrón de Guevara, N., 2019. Metabolic syndrome and prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *Breast J.* 25, 548–551. <https://doi.org/10.1111/tbj.13280>
- Millen, B.E., Pencina, M.J., Kimokoti, R.W., Zhu, L., Meigs, J.B., Ordovas, J.M., D'Agostino, R.B., 2006. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 434–441. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.2.434>
- Mittendorf, E.A., Ballman, K.V., McCall, L.M., Yi, M., Sahin, A.A., Bedrosian, I., Hansen, N., Gabram, S., Hurd, T., Giuliano, A.E., Hunt, K.K., 2015. Evaluation of the Stage IB Designation of the American Joint Committee on Cancer Staging System in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 33, 1119–1127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2958>
- Molino, A., Micciolo, R., Turazza, M., Bonetti, F., Piubello, Q., Bonetti, A., Pelosi, G., Cetto, G.L., n.d. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: Associations with clinical and pathological variables and prognosis 5.
- Nahas, E.A.P., Andrade, A.M., Jorge, M.C., Orsatti, C.L., Dias, F.B., Nahas-Neto, J., 2013. Different tools for estimating cardiovascular risk in Brazilian postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* 29, 921–925. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.819084>
- Nahas, E.A.P., Nahas-Neto, J., Orsatti, C.L., Sobreira, M.L., Tardivo, A.P., Witkin, S.S., 2014. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women: *Menopause* 21, 982–989. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000199>
- NCEP, 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And

- Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Nielsen, T.O., 2004. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 10, 5367–5374. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>
- OMS, 2019. OMS - Organização Mundial da Saúde [WWW Document]. URL <http://gco.iarc.fr/> (accessed 1.10.20).
- Parker, J.S., Mullins, M., Cheang, M.C.U., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J.F., Stijleman, I.J., Palazzo, J., Marron, J.S., Nobel, A.B., Mardis, E., Nielsen, T.O., Ellis, M.J., Perou, C.M., Bernard, P.S., 2009. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *J. Clin. Oncol.* 27, 1160–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>
- Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.-L., Brown, P.O., Botstein, D., 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Petri Nahas, E.A., Padoani, N.P., Nahas-Neto, J., Orsatti, F.L., Tardivo, A.P., Dias, R., 2009. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 12, 431–438. <https://doi.org/10.1080/13697130902718168>
- Pichard, C., Plu-Bureau, G., Neves-e Castro, M., Gompel, A., 2008. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 60, 19–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.03.002>
- Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J.J., Friedman, E.R., Slingerland, J.M., 2017. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention: Breast Cancer, Inflammation, and Obesity. *CA. Cancer J. Clin.* 67, 378–397. <https://doi.org/10.3322/caac.21405>
- Pines, A., 2009. Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric* 12, 62–65. <https://doi.org/10.1080/13697130902785449>
- Polley, M.-Y.C., Leung, S.C.Y., Gao, D., Mastropasqua, M.G., Zabaglo, L.A., Bartlett, J.M.S., McShane, L.M., Enos, R.A., Badve, S.S., Bane, A.L., Borgquist, S., Fineberg, S., Lin, M.-G., Gown, A.M., Grabau, D., Gutierrez, C., Hugh, J.C., Moriya, T., Ohi, Y., Osborne, C.K., Penault-Llorca, F.M., Piper, T., Porter, P.L., Sakatani, T., Salgado, R., Starczynski, J., Lænkholm, A.-V., Viale, G., Dowsett, M., Hayes, D.F., Nielsen, T.O., 2015. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* 28, 778–786. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.38>
- Porto, L.Â.M., Lora, K.J.B., Soares, J.C.M., Costa, L.O.B.F., 2011. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 284, 1271–1276. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1837-6>
- Prat, A., Cheang, M.C.U., Martín, M., Parker, J.S., Carrasco, E., Caballero, R., Tyldesley, S., Gelmon, K., Bernard, P.S., Nielsen, T.O., Perou, C.M., 2013. Prognostic Significance of Progesterone Receptor-Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 31, 203–209. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134>

- Prat, A., Perou, C.M., 2011. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.* 5, 5–23. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.11.003>
- Reaven, G.M., 2005. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin. Chem.* 51, 931–938. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048611>
- Rivenbark, A.G., O'Connor, S.M., Coleman, W.B., 2013. Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer. *Am. J. Pathol.* 183, 1113–1124. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.08.002>
- Rosato, V., Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Montella, M., Giacosa, A., Negri, E., La Vecchia, C., 2011. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 22, 2687–2692. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr025>
- Rose, D.P., Komninou, D., Stephenson, G.D., 2004. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes. Rev.* 5, 153–165. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00142.x>
- Saely, C.H., Koch, L., Schmid, F., Marte, T., Aczel, S., Langer, P., Hoefle, G., Drexel, H., 2006. Adult Treatment Panel III 2001 but Not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography. *Diabetes Care* 29, 901–907. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2011>
- Sell, H., Eckel, J., 2010. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes: *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 13, 366–370. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833aab7f>
- Simpson, E.R., Brown, K.A., 2013. Obesity and breast cancer: role of inflammation and aromatase. *J. Mol. Endocrinol.* 51, T51-59. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0217>
- Smith, R.A., Saslow, D., Andrews Sawyer, K., Burke, W., Costanza, M.E., Evans, W.P., Foster, R.S., Hendrick, E., Eyre, H.J., Sener, S., 2003. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. *CA. Cancer J. Clin.* 53, 141–169. <https://doi.org/10.3322/canjclin.53.3.141>
- Sørli, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., Rijn, M. van de, Jeffrey, S.S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J.C., Brown, P.O., Botstein, D., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.-L., 2001. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 10869–10874. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>
- Stefanska, A., Bergmann, K., Sypniewska, G., 2015. Metabolic Syndrome and Menopause, in: *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier, pp. 1–75. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
- Suzuki, R., Orsini, N., Saji, S., Key, T.J., Wolk, A., 2009. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 124, 698–712. <https://doi.org/10.1002/ijc.23943>
- Swami, S., Krishnan, A.V., Williams, J., Aggarwal, A., Albertelli, M.A., Horst, R.L., Feldman, B.J., Feldman, D., 2016. Vitamin D mitigates the adverse effects of obesity on breast cancer in mice. *Endocr. Relat. Cancer* 23, 251–264. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0557>
- Tabár, L., Vitak, B., Chen, T.H.-H., Yen, A.M.-F., Cohen, A., Tot, T., Chiu, S.Y.-H., Chen, S.L.-S., Fann, J.C.-Y., Rosell, J., Fohlin, H., Smith, R.A., Duffy, S.W., 2011. Swedish

- Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 260, 658–663. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110469>
- Tardivo, A.P., Nahas-Neto, J., Nahas, E.A., Maesta, N., Rodrigues, M.A., Orsatti, F.L., 2010. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutr. J.* 9, 64. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-64>
- Thomson, C.A., Thompson, P.A., Wright-Bea, J., Nardi, E., Frey, G.R., Stopeck, A., 2009. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein in breast cancer survivors on adjuvant hormone therapy. *J. Womens Health* 2002 18, 2041–2047. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1365>
- Urban, L.A.B.D., Chala, L.F., Bauab, S. di P., Schaefer, M.B., Santos, R.P. dos, Maranhão, N.M. de A., Kefalas, A.L., Kalaf, J.M., Ferreira, C.A.P., Canella, E. de O., Peixoto, J.E., Amorim, H.L.E. de, Camargo Junior, H.S.A. de, 2017. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. *Radiol. Bras.* 50, 244–249. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069>
- Van den Eynden, G.G., Van der Auwera, I., Van Laere, S.J., Colpaert, C.G., van Dam, P., Dirix, L.Y., Vermeulen, P.B., Van Marck, E.A., 2006. Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study. *Br. J. Cancer* 94, 1643–1649. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603152>
- Vannice, G.K., 2010. n-3s from Fish and the Risk of Metabolic Syndrome. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 1014–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.04.015>
- Viale, G., Regan, M.M., Maiorano, E., Mastropasqua, M.G., Dell’Orto, P., Rasmussen, B.B., Raffoul, J., Neven, P., Orosz, Z., Braye, S., Öhlschlegel, C., Thürlimann, B., Gelber, R.D., Castiglione-Gertsch, M., Price, K.N., Goldhirsch, A., Gusterson, B.A., Coates, A.S., 2007. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98. *J. Clin. Oncol.* 25, 3846–3852. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9453>
- Wallace, I.R., McKinley, M.C., Bell, P.M., Hunter, S.J., 2013. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 78, 321–329. <https://doi.org/10.1111/cen.12086>
- Wang, M., Cheng, N., Zheng, S., Wang, D., Hu, X., Ren, X., Pei, H., Ma, H., Mu, H., Bai, Y., 2015. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer among postmenopausal women in north-west China. *Climacteric* 18, 852–858. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1071346>
- Whitworth, P., McMasters, K.M., Tafra, L., Edwards, M.J., 2000. State-of-the-art lymph node staging for breast cancer in the year 2000. *Am. J. Surg.* 180, 262–267. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00465-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00465-7)
- Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Hicks, D.G., Dowsett, M., McShane, L.M., Allison, K.H., Allred, D.C., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Mangu, P.B., Paik, S., Perez, E.A., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., Hayes, D.F., American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists, 2013. Recommendations for human epidermal growth factor

receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 31, 3997–4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>

Zhang, C., Rexrode, K.M., van Dam, R.M., Li, T.Y., Hu, F.B., 2008. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation* 117, 1658–1667. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.739714>

7. Anexos

7.1. Anexo I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Você está sendo convidada a participar do estudo “Associação entre a síndrome metabólica e o perfil imuno-histoquímico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa” que será realizado sob a responsabilidade do Dr. André Motoki.

Este estudo deseja conhecer se existe associação entre o seu peso e alguns exames que avaliam a gordura e açúcar no sangue com o câncer de mama. Como a senhora faz seguimento no Serviço de Mastologia, está sendo convidada a participar desta pesquisa. Sua participação será de responder a um questionário, com duração de 10 minutos, passar por uma avaliação clínica com medidas da pressão arterial, peso, altura e medida da sua cintura, além de autorizar a utilizar dados sobre o câncer de mama e resultados de exames de sangue. Para seu conhecimento, seus dados serão confidenciais e apenas dados em conjunto serão divulgados nas publicações em revistas médicas, sem identificação da sua pessoa. Os pesquisadores responsáveis estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas e sua participação é voluntária e tem o direito de receber informações adicionais sobre o estudo se achar necessário. A senhora pode retirar-se deste estudo, sem perder seus cuidados médicos. Caso não se sinta satisfeita poderá entrar em contato com os médicos responsáveis pela pesquisa e com Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo telefone 14-38801608.

Eu.....tendo sido satisfatoriamente informada, concordo em participar deste estudo. Declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados

importantes sobre este estudo. Foi-me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Estou ciente de que este consentimento será produzido em duas iguais, em que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelos pesquisadores.

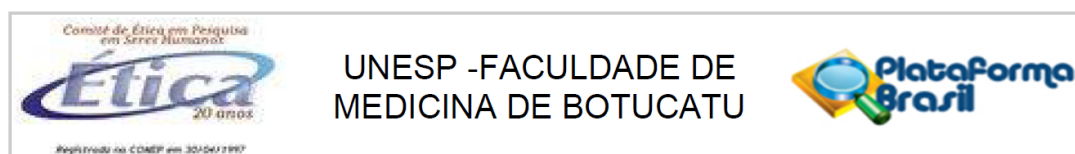
Botucatu, ____/____/____.

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

André Motoki e-mail: andremotiki@yahoo.com.br Fone: 27 995751586

7.2. Anexo II – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre a síndrome metabólica e o perfil imuno-histoquímico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa

Pesquisador: ANDRE HIDEO MOTOKI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 90159318.8.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.700.768

Apresentação do Projeto:

Apresentação adequada. Projeto com detalhamento exagerado - 44 páginas.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação entre síndrome metabólica (SM) e o perfil imuno-histoquímico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa acompanhadas no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Objetivos Específicos: 1) Avaliar a ocorrência de SM no momento do diagnóstico do câncer de mama e a correlação com o perfil imuno-histoquímico; 2) Analisar a relação entre SM e fatores preditivos/prognósticos do câncer de mama.

Em estudo clínico de corte transversal, serão incluídas mulheres com última menstruação há pelo menos 12 meses, idade entre 45 e 75 anos, e diagnóstico histológico recente de câncer de mama em qualquer estadió clínico. Critérios de exclusão: presença de doença cardiovascular; diabetes insulino dependente; obesidade mórbida; etilismo ou droga-adição.

Serão coletados dados clínicos, por meio de entrevista (tempo estimado em 10 min), e de exame físico (peso, altura, pressão arterial, circunferência da cintura). Informações sobre a neoplasia serão coletadas do prontuário.

Tamanho amostral estimado em 100 participantes.

Análise estatística bem descrita.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.700.768

Apresenta cronograma com início em abril de 2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não envolve riscos ou benefícios aos seus participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Orçamento estimado em R\$ 500,00.

Pesquisa de interesse na área em que se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta autorizações do EAP, DGAA, Faculdade de Medicina de Botucatu, e do Chefe do Serviço para a realização do estudo.

Apresenta TCLE adequado à pesquisa.

Recomendações:

Recomenda-se aos pesquisadores revisarem os critérios de exclusão: por que não incluir todas as pacientes com neoplasia de mama, independentemente de suas doenças associadas?

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa apresentado encontra-se APROVADO, com recomendação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 de junho de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, com recomendação e sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1078992.pdf	03/05/2018 17:00:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MestradoAndreCEP.pdf	03/05/2018 16:59:22	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.700.768

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/05/2018 16:58:21	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito
Orçamento	AnaliseDeProjeto.Pdf	03/05/2018 16:57:18	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDeAnuenciaMastologia.pdf	03/05/2018 16:56:47	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	03/05/2018 16:56:31	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/05/2018 16:54:56	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasil59AndreHideoMotoki.Pdf	03/05/2018 16:52:40	ANDRE HIDEO MOTOKI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Junho de 2018

**Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)**

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br