

ROSILENE DE LIMA PINHEIRO

**Índice de Massa Corporal, padrão de distribuição de
gordura corporal e expressão de receptores hormonais em
mulheres com carcinoma de mama invasivo**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. LUÍS OTAVIO ZANATTA SARIAN**

**UNICAMP
2008**

ROSILENE DE LIMA PINHEIRO

Índice de Massa Corporal, padrão de distribuição de gordura corporal e expressão de receptores hormonais em mulheres com carcinoma de mama invasivo

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

**ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. LUÍS OTAVIO ZANATTA SARIAN**

**UNICAMP
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P655i Pinheiro, Rosilene de Lima
Índice de massa corporal, padrão de distribuição de gordura corporal e expressão de receptores hormonais em mulheres com carcinoma de mama invasivo / Rosilene de Lima Pinheiro. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientadores : Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, Luís Otavio Zanatta Sarian

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mamas - cancer. 2. Receptores hormonais. 3. Circunferência Abdominal. 4. Obesidade. I. Paiva, Lúcia Helena Simões da Costa. II. Sarian, Luís Otavio Zanatta. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Body mass index, pattern of body fat distribution and hormone receptor status in women with invasive breast carcinoma

Keywords: • Breast - neoplasm
• Hormone receptor
• Abdominal Circumference
• Obesity

Titulação: Mestre em Tocoginecologia

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Profa. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

Profa. Dra. Maria Salete da Costa Gurgel

Prof. Dr. Jorge Nahas Neto

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: Rosilene De Lima Pinheiro

Orientador: Profa. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

Co-orientador: Prof. Dr. Luís Otávio Zanatta Sarian

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 08/08/2008

200822353

Dedico este trabalho...

... aos meus pais, Rosi e Luiz
que sempre me apoiaram, com amor, confiança e dedicação, ensinaram os
reais valores da vida,
e ajudaram a tornar meus sonhos uma realidade.

...ao meu companheiro Eduardo
pela paciência e compreensão, pelo amor e carinho,
e pelo significado em minha vida.

...ao meu filho Bruno
pela alegria, pelos momentos mágicos vividos em sua companhia
e pelo sentido que deu à minha vida.

...aos meus irmãos Rosicler e Fabiola
pela admiração, carinho, apoio
e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

*À Profa. Dra. **Lúcia Simões da Costa Paiva**, orientadora, a quem muito estimo e admiro, meu imenso agradecimento por ter aceito o desafio de capitanear a integração entre duas ciências, a medicina e a nutrição, em busca de conhecimentos científicos.*

*Ao Dr. **Luís Otávio Sarian**, co-orientador, pelo incentivo e valiosa participação neste estudo e, em especial, na elaboração do artigo científico.*

*À Profa. Dra. **Sophie Françoise Mauricette Derchain**, com grande respeito e carinho, pelo apoio incondicional aos alunos do INCA e por tornar possível a realização desta pós-graduação.*

*Ao Dr. **César Augusto Lasmar Pereira**, diretor do INCA-HCIII, pelo incentivo pessoal e apoio tecnológico, fundamentais para execução desta pós-graduação.*

*À **Ilka Fernandes Chaves**, chefe do Serviço de Nutrição e Dietética do INCA – HCIII, e amiga, com carinho e admiração, pelo apoio em cada uma das etapas que compreenderam o curso desta pós-graduação.*

*À Dra. **Marisa Maria Dreyer Breitenbach**, Coordenadora de Pesquisa do INCA, e ao Dr. **Luis Cláudio Santos Thuler**, Editor Científico da Revista Brasileira de Cancerologia, pelo fundamental apoio nas decisões burocráticas institucionais, tornando possível a participação dos funcionários do INCA nesta pós-graduação.*

À **Sirlei Siani Morais**, co-autora, pelo carinho, paciência e incansável aplicação dos conhecimentos estatísticos na realização desta pesquisa.

À **Margarete Souza Donadon**, secretária da pós-graduação, pelo auxílio administrativo durante o período acadêmico.

Ao **Marcelo de Araújo Castagnaro**, chefe do Setor de Arquivo Médico do HCIII-INCA, e à sua equipe, pela importante colaboração na localização e fornecimento de prontuários, principal instrumento para coleta de dados deste estudo.

Ao **Alexandre Ferreira de Souza**, coordenador do Registro Hospitalar de Câncer do HCIII-INCA, pelo constante auxílio em diversos momentos na elaboração desta tese.

À **Dra. Lucília Zardo** e à equipe de patologistas da Divisão de Patologia do INCA, pelo auxílio e esclarecimentos prestados durante a descrição da metodologia desta pesquisa.

À **Sueli, Chaves**, pela completa atenção e dedicação para editoração desta dissertação.

À **Sandra Lúcia Pereira**, bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela elaboração da ficha catalográfica desta dissertação.

Ao **Dr. Pedro Aurélio Ormonde do Carmo**, mastologista do HCIII-INCA, por ter contribuído com sua experiência na área, possibilitando perfeita integração interdisciplinar.

Ao **Dr. Paulo César da Silva Rocha**, mastologia do HCIII-INCA, e à **Dra. Suzane Crocamo Ventilare da Costa**, chefe do Núcleo de Pesquisa Clínica do HCIII-INCA, pela primordial contribuição na definição da população de estudo.

*À **Giovanna Borges Damião Faillace**, colega de trabalho e amiga, pelo auxílio na revisão da tese através da aplicação dos conhecimentos na língua portuguesa.*

*À **Lina Helena de Jesus e Elizabeth dos Santos**, amigas e secretárias, **Letícia Quintanilha dos Santos**, estagiária, e a toda equipe da Seção de Nutrição e Dietética do HCIII-INCA pelo auxílio burocrático, carinho e palavras de incentivo.*

*Aos amigos de turma, **Ademilson Teixeira Caldas**, **Carlos Humberto Vicuña Marino**, **Carlos Henrique Debenedito Silva**, **César Augusto Lasmar Pereira**, **Cláudia Cristina Camisão**, **Cláudia Naylor Lisboa**, **Fabíola Procaci Kestelman**, **Juliano Carlos Sbalchiero**, **Karen Vivência Pingarilho Lombardelli**, **Lucília Maria Gama Zardo**, **Maria Luiza Bernardo Vidal**, **Neli Muraki Ishikawa**, **Patrícia Patury Borba**, **Rita de Cássia Barbosa da Silva Tavares**, pelo carinho e companheirismo durante todo o curso do mestrado.*

A todos os amigos, colegas de trabalho e funcionários que, de alguma forma, auxiliaram no desenvolvimento deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	iii
RESUMO	xii
SUMMARY	xiv
2. OBJETIVOS.....	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos.....	27
3. PUBLICAÇÃO	28
3.1. ARTIGO 1.....	28
4. CONCLUSÕES.....	51
5. Referências Bibliográficas	52
6. Anexos	61
6.1. ANEXO 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS	61
6.2. ANEXO 2 – AVISO DE RECEBIMENTO DO ARTIGO.....	63

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CC	Circunferência da cintura
DNA	Ácido desoxirribonucléico
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
RCQ	Relação cintura-quadril
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
TH	Terapia hormonal
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre parâmetros corporais usados para definir obesidade central, circunferência da cintura (CC) e relação cintura quadril (RCQ), e a expressão de receptores esteróides em mulheres com carcinoma de mama na pré e pós-menopausa. **Métodos:** Realizado um estudo seccional com 473 mulheres com doença maligna da mama, estadiamento I a III, tratadas no Instituto Nacional de Câncer, Brasil, em 2004. Dados epidemiológicos e clínicos foram obtidos. Os parâmetros antropométricos usados para definir obesidade foram obtidos na visita de admissão, antes do procedimento cirúrgico, com técnicas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde: peso (Kg), altura (cm), circunferência da cintura (cm), Índice de massa corporal (IMC, $\text{peso}/(\text{altura}^2)$) e relação cintura quadril. A expressão de receptores para estrogênio (RE) e progesterona (RP) foi determinada por imunohistoquímica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição. Comparações de frequências foram analisadas através do teste exato de Fisher. Razão de prevalência (PrevR) foi calculada para avaliar as diferenças nas prevalências de RH com as categorias para IMC, CC e RCQ. **Resultados:** A maior parte das mulheres apresentava sobrepeso (68,9%) e obesidade central (CC \geq 88cm e RCQ \geq 0,85 em 64,3% e 73,4%, respectivamente). A maioria (54,1%) apresentou tumores com expressão

para RE e RP, sendo 78,6% expressando, pelo menos, um dos RH. Existiu uma proporção significativamente maior de tumores RE+/RP+ em mulheres na pós-menopausa ($p < 0,001$). BMI ($p = 0,12$), WC ($p = 0,07$) e RCQ ($p = 0,55$) não foram relacionados à expressão de RH em mulheres na pré-menopausa. Em mulheres na pós-menopausa, BMI ($p = 0,30$), WC ($p = 0,35$) e RCQ ($p = 1,00$) também não foram relacionados à expressão de RH. **Conclusão:** O presente estudo reforça o conceito de que a expressão dos receptores hormonais para tumores mamários é dependente do estado menopausal. CC e RCQ podem não ser bons preditores de expressão de RH em doenças malignas da mama para mulheres na pré e pós-menopausa.

Palavras-chave: câncer de mama, obesidade, receptor hormonal, circunferência da cintura

SUMMARY

Objective: to evaluate the relation between body parameters used to define central obesity -waist circumference (WC) and waist to hip ratio (WRH)- and steroid receptor status in breast carcinomas of pre- and postmenopausal women.

Subjects and methods: This is a cross-sectional study on 473 women with breast malignancies stage I-III, treated at the National Cancer Institute, Brazil, in 2004. Clinical and epidemiological data were obtained. The anthropometrics used to define obesity were obtained at the admission visit, before the surgical procedure, with the techniques recommended by the World Health Organization: weight (Kg), height (cm), the waist and hip circumferences (cm), body mass index (BMI, $\text{weight}/(\text{height}^2)$), and the waist to hip ratio. The expression of estrogen (ER) and progesterone (RP) receptors were determined with immunohistochemistry. The institutions' ethics review board has approved the study. Frequency comparisons were analyzed with Fisher's exact tests. Prevalence ratios (PrevR) were calculated to assess the differences in prevalence for HR within the categories for BMI, WC and WHR. **Results:** Most women were overweight or obese (68.9%), and had central obesity ($\text{WC} \geq 88$ and $\text{WHR} \geq 0.85$ in 64.3 and 73.4%, respectively). The majority (54.1%) of the women had tumors that expressed ER and PR, being that 78.6% of the sample expressed at least one of the HR. There was a significantly

higher proportion of positive RE+/RP+ tumors in postmenopausal women ($p < 0.001$). BMI ($p=0.12$), WC ($p=0.07$) and WHP ($p=0.55$) were not related to the HR status in premenopausal women. In postmenopausal women, BMI ($p=0.30$), WC ($p=0.35$) and WHP ($p=1.00$) were also not related to the HR status. **Conclusions:** The present study reinforces the concept that the HR status of breast tumors is dependent upon the menopausal status. WC or WHR may not be good predictors of HR status in breast malignancies of pre- and postmenopausal women.

Keywords: breast cancer, obesity, hormonal receptor, waist circumference.

1.INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer de mama vem se destacando devido à sua alta e crescente incidência e mortalidade entre as mulheres. É a segunda neoplasia maligna mais incidente e a principal causa de morte por câncer na população feminina. Anualmente são diagnosticados cerca de 1,1 milhão de casos novos de câncer de mama em mulheres, representando aproximadamente 10% dos casos novos de câncer e 23% de todos os cânceres femininos. As estatísticas indicam o aumento de sua frequência, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Anualmente é responsável por mais de 410 mil mortes por câncer, correspondendo a 14% do total de mortes em mulheres (Parkin, 2002; IARC, 2008).

No Brasil, excetuando-se o câncer de pele não-melanoma, o câncer de mama é o mais incidente e a principal causa de morte por câncer em mulheres. Dados de estimativa de incidência e mortalidade, elaborados pelo Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer - nos últimos anos vêm mostrando um aumento tanto na incidência quanto na mortalidade por este tipo de câncer. Para o ano de 2008 são esperados 49.400 novos casos de câncer de mama, com o risco estimado de 51 novos casos a cada 100.000 mulheres. Segundo as estimativas, as regiões Sul e Sudeste serão as mais afetadas, com as maiores taxas ocorrendo

no estado do Rio de Janeiro, seguido por Rio Grande do Sul e São Paulo (Brasil, 2007).

Apesar de ser considerado um câncer de relativo bom prognóstico quando diagnosticado precocemente e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil, provavelmente devido ao diagnóstico em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (Brasil, 2007).

Os mecanismos pelo qual o câncer de mama se desenvolve ainda não estão completamente elucidados. Diversos são os fatores de risco relacionados a este tipo de câncer, dentre os quais, idade, hereditariedade, fatores reprodutivos (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), exposição à carcinógenos físicos e químicos, e obesidade na pós-menopausa, já são bem estabelecidos (Morgan et al., 1988). A idade é considerada um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, havendo uma redução após, sendo esta mudança atribuída à menopausa. Alguns estudos apontam para dois tipos de câncer de mama relacionados à idade. O primeiro, de maior ocorrência na pré-menopausa, é caracterizado por ser mais agressivo e receptor estrogênio (RE) negativo; já o segundo tem maior ocorrência na pós-menopausa e está associado com características indolentes e principalmente por ser RE positivo (Brasil, 2007).

A relação entre os fatores hormonais, em especial o estrogênio, e o risco de câncer de mama tem sido estudada há mais de 100 anos (Beatson, 1896). Estudos epidemiológicos têm confirmado esta hipótese e o significado etiológico dos hormônios esteróides sexuais na patogênese do câncer de mama é bem aceito por pesquisadores e estudiosos (Henderson et al., 1988; Clemons e Goss, 2001; Deroo e Korach, 2006).

Hormônios esteróides ovarianos, como estrógenos e progesterona, são responsáveis pela proliferação (síntese do DNA e divisão celular) e diferenciação das células mamárias. Ambos os hormônios exercem suas funções através de receptores nucleares modulando a transcrição gênica. No sangue, os esteróides sexuais são encontrados sob a forma livre ou conjugados a uma proteína carreadora, albumina ou globulina carreadora de hormônios esteróides sexuais (SHBG), produzidas no fígado (Mendel, 1989). A ação destes hormônios na célula-alvo é dependente de alguns fatores, tais como a forma como se encontram no sangue, concentração intracelular e atividade dos receptores (Miettinen et al., 2000). Esteróides livres são rapidamente transportados através da membrana celular por difusão simples. Uma vez no interior da célula, ligam-se aos seus receptores formando um complexo receptor-hormônio que se liga a sítios específicos do DNA, resultando na iniciação da transcrição (Beato e Sánchez-Pacheco, 1996).

Alterações na mama ocorrem rotineiramente em resposta a sequência estrógeno-progesterona no ciclo menstrual normal. Durante a fase folicular o aumento no nível de estrógenos ovarianos estimula a proliferação epitelial

mamária. Nesta fase proliferativa há aumento na mitose e síntese de RNA; entretanto, o maior índice de proliferação celular no tecido não glandular e no epitélio glandular é observado durante a fase luteal, quando o nível de progesterona é alto (Kariagina et al., 2007).

Durante o ciclo celular normal, o número de receptores de estrógenos no epitélio glandular mamário diminui durante a fase luteal, enquanto que os receptores de progesterona permanecem em nível alto durante todo o ciclo celular. Evidências sugerem que o aumento na exposição das células mamárias à ação da progesterona pode limitar o crescimento epitelial. Estudos com tecido mamário humano removido, após os pacientes serem tratados com estradiol e progesterona, indicam que a progesterona inibe a proliferação induzida pelo estradiol, agindo de forma antagônica através da diminuição na síntese de receptores de estrógenos e também através do aumento da 17 β -hidroxisteróide desidrogenase, levando à aceleração no metabolismo do estradiol a estrona, um estrógeno menos potente (Mauvais-Jarvis et al., 1986; Chang et al., 1995; Foidart et al., 1998).

Dados experimentais sugerem fortemente que os estrógenos exercem papel importante no desenvolvimento e no crescimento do câncer de mama e que a exposição cumulativa do epitélio mamário a estes hormônios está relacionada ao aumento do risco para este tipo de câncer, embora o mecanismo exato ainda não tenha sido completamente esclarecido (Lydon et al., 2000). Duas teorias buscam explicar tal relação. A primeira é baseada na ação de metabólitos do estrogênio sobre a célula mamária. O metabolismo do estrogênio leva à produção

de produtos genotóxicos que podem diretamente causar danos ao DNA. Estudos têm demonstrado que muitos produtos hidroxilados dos estrogênios, como o catecol-estrogênio, podem ser convertidos em quinonas, levando à adulteração do DNA (Ali e Coombes, 2000; Yang et al., 2003; Turan et al., 2004). Entretanto, o motivo pelo qual esta ação carcinogênica é restrita aos tecidos mamários e uterinos ainda não é claro. Uma possível explicação é o fato de estes tecidos apresentarem alto nível de enzimas metabolizadoras de estrogênio (Folkerd et al., 2006), como pôde ser visto no estudo de Huang et al. (1999), testando a associação entre polimorfismo e risco de câncer de mama, cujos resultados mostraram o aumento de quatro vezes na incidência deste tipo de câncer em mulheres com polimorfismo na enzima catechol-o-methyltransferase-COMT.

A segunda teoria, mais bem aceita, é baseada na ação do estrógeno sobre o tecido epitelial mamário, exercendo efeito sobre a proliferação celular. O aumento no estímulo à divisão e síntese de DNA eleva o risco para erros de replicação, podendo resultar em mutações que desregulam processos celulares naturais como apoptose, proliferação ou reparo do DNA. Além disso, leva à proliferação das células malignas, promovendo a progressão do câncer de mama (Deroo e Korach, 2006; Folkerd et al., 2006). Esta hipótese indica uma correlação entre expressão de receptores mamários para estrogênio e risco de câncer de mama. Tal correlação foi claramente demonstrada em um estudo realizado por Khan et al. (1998), onde os resultados mostraram maior expressão de RE no tecido epitelial mamário benigno de mulheres que desenvolveram câncer de mama, quando comparadas àquelas que não tiveram o câncer, sugerindo o

envolvimento destes receptores em eventos precoces no câncer de mama. Este achado pode refletir uma desregulação no controle da expressão de RE em células mamárias pré-neoplásicas (Markopoulos et. al., 1988; Ricketts et. al., 1991).

Baseado na hipótese do envolvimento de fatores hormonais na gênese do câncer de mama, o período mais favorável para a indução tumoral seria o momento da estimulação estrogênica à divisão celular, na ausência dos efeitos de diferenciação da progesterona. Segundo Korenman (1980), este período seria considerado a “janela aberta para a carcinogênese”, e qualquer fator que possa estender esta “janela”, ou seja, aumentar o tempo de exposição das células mamárias à ação do estrogênio, poderia aumentar o risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer, como: infertilidade, gravidez tardia, menarca precoce, menopausa tardia e obesidade na pós-menopausa (Korenman, 1980; Xavier e Xavier, 1996).

Nos últimos anos, fatores ambientais como hábitos dietéticos, estilo de vida e obesidade estão sendo cada vez mais relacionados ao câncer de mama e, por isso, têm despertado grande interesse na comunidade científica, sendo alvo de diversos estudos, uma vez que são considerados evitáveis (Greenwald, 2002).

A Obesidade é definida como uma condição de acúmulo excessivo de gordura na forma de tecido adiposo, onde sua extensão pode afetar adversamente a saúde (WHO, 1997). É considerada uma doença endócrino-metabólica crônica e multifatorial, refletindo a interação entre fatores sociais, dietéticos,

comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos (Francischi, 2000). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a utilização do índice de massa corporal (IMC) para classificação do peso, de acordo com os seguintes pontos de corte: $<18,5\text{kg/m}^2$ = baixo-peso, $18,5-24,9\text{kg/m}^2$ = eutrófico e $\geq 25,0\text{kg/m}^2$ = sobrepeso, sendo este último subcategorizado em: $25,0-29,9\text{kg/m}^2$ = pré-obesidade, $30,0-34,9\text{kg/m}^2$ = obesidade grau I, $35,0-39,9\text{kg/m}^2$ = obesidade grau II e $\geq 40,0\text{kg/m}^2$ = obesidade grau III. Índice de massa corporal igual ou superior a 25kg/m^2 é indicativo de aumento no risco de comorbidades (WHO, 1997).

A obesidade está relacionada a algumas das mais prevalentes doenças da sociedade moderna, como as cardiovasculares e alguns tipos de câncer, entre eles os carcinomas hormônio-sensíveis em mulheres (Mancini, 2001; Lordelo et al., 2007). No entanto, a ocorrência das comorbidades associadas a esta doença depende não só do excesso de gordura global, mas também da distribuição corporal do tecido adiposo. A obesidade do tipo andróide ou central, identificada clinicamente por uma razão cintura/quadril (RCQ) $\geq 0,85$, em que a distribuição de gordura está distribuída em maior parte na região do tronco, com deposição elevada na região intra-abdominal visceral, está mais relacionada a riscos de distúrbios metabólicos do que a do tipo ginóide (RCQ $< 0,85$), onde a maior deposição de gordura encontra-se na região dos quadris. Evidências científicas sugerem que a circunferência da cintura (CC) apresenta maior correlação com a distribuição de gordura abdominal do que a RCQ e, conseqüentemente, com o risco de complicações associadas à obesidade. Circunferência $\geq 80\text{cm}$ indica risco

aumentado e ≥ 88 risco substancialmente aumentado para tais complicações (WHO, 1997; Francischi, 2000).

O tecido adiposo é um órgão que desempenha, entre outras, função endócrina, sendo capaz de formar hormônios a partir de substratos advindos da circulação sangüínea. O excesso de adiposidade corporal é freqüentemente associado ao aumento nos níveis de estrógenos circulantes, devido à esteroidogênese no tecido adiposo (Papatestas et al., 1980). A aromatização, reação enzimática responsável pela conversão de andrógenos a estrógenos, está fortemente relacionada ao peso corporal (Kopelman et al., 1980). Mulheres obesas apresentam um aumento na conversão de androstenediona a estrona e de estrona a estradiol, quando comparadas com não obesas, provavelmente devido a maior quantidade de células adiposas (McDonald et al., 1978; Kopelman et al., 1980; Cleland et al., 1985; Reed e Purohit, 1997).

Além do aumento dos níveis de estrógenos, na obesidade há uma diminuição no nível da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG), responsável por carrear cerca de 69% dos esteróides sexuais circulantes, causando grande impacto no metabolismo e na ação dos esteróides sexuais (Mendel, 1989). O baixo nível de SHBG amplifica a ação estrogênica, levando a maior ação biológica dos estrógenos à célula-alvo. A redução da SHBG é inversamente correlacionada ao IMC (Lordelo et al., 2007)

Evidências de estudos epidemiológicos mostram que a obesidade está associada ao aumento na incidência do câncer de mama, especialmente na pós-

menopausa, onde o mecanismo de ação hormonal é o mais provavelmente envolvido (De-Waard et al., 1981).

Na pré-menopausa, o ovário é o principal produtor de hormônios esteróides e o controle desta produção é por *feedback* negativo, sugerindo haver pouca ou nenhuma associação entre obesidade e o nível destes hormônios antes da menopausa. Já na pós-menopausa, quando a produção de estrógenos ovarianos cessa, o tecido adiposo assume importante papel nos níveis de estrógenos circulantes, aumentando o tempo de exposição das células mamárias a estes hormônios e, portanto, conferindo a estas mulheres aumento no risco para desenvolvimento do câncer de mama (Key, et al., 2001; Folkerd, et al., 2006).

De fato, a relação entre a obesidade e o risco para câncer de mama difere de acordo com o estado menopausal. Revisão de literatura publicada por Carmichael e Bates (2004), referencia alguns estudos caso-controle e coortes prospectivos, mostrando que não há qualquer associação ou fraca relação inversa entre excesso de peso e risco para câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, assim como estudos que mostraram aumento no risco com o aumento da adiposidade corporal em mulheres na pós-menopausa.

Conforme afirmado por Morgan et al. (1988), a obesidade na pós-menopausa já é considerada um fator de risco estabelecido para o câncer de mama. Entretanto, apesar dos avanços importantes nos estudos sobre o tema, a hipótese de que a obesidade possa ter ação diferenciada em tumores RH positivos e negativos permanece por ser elucidada.

Nos últimos anos, resultados de estudos epidemiológicos buscando esclarecer a etiologia do câncer de mama segundo categorias de RH sugerem ser este tipo de câncer uma entidade heterogênea e, portanto, podendo apresentar diferenças no perfil de fatores de risco (Cotterchio et al., 2003). Existem evidências sugestivas de que fatores hormonais podem estar associados ao aumento do risco para câncer de mama RH positivo e que a etiologia para o câncer de mama RH negativo pode ser independente dos mecanismos hormonais ou, pelo menos, daquela via RH (Kelsey, 1993; Potter et al., 1995; Yoo et al., 2001).

Estudos objetivando investigar a obesidade como fator de risco para o câncer de mama, segundo categorias de RH do tumor, têm mostrado resultados inconsistentes e contraditórios. Tal discrepância pode ser explicada pelo fato de que, em muitos desses estudos, este tipo de câncer é analisado como uma doença homogênea, sendo ignorada a heterogeneidade quanto aos receptores hormonais (Cotterchio et al., 2003). Há estudos mostrando que mulheres com IMC elevado apresentam risco aumentado para câncer de mama na pós-menopausa, independente do *status* de receptores hormonais do tumor (Kreiger et al., 1991; Cotterchio et al., 2003). Outros estudos indicam associação positiva entre a obesidade e o aumento do risco para câncer de mama RH positivo na pós-menopausa (Giuffrida et al., 1992; Potter et al., 1995; Enger et al., 2000; Yoo et al., 2001; Sellers et al., 2002; MacInnis et al., 2004; Suzuky et al., 2006; Terry et al., 2006; Iwasaki et al., 2007). Além destes, há estudos que não mostram associação (Jain e Miller, 1997; Huang et al., 2000; Li et al., 2006) ou associação apenas para receptor estrogênio negativo (Slattery et al., 2007).

Não só a obesidade, mas, nos últimos anos, o padrão de distribuição da gordura corporal também tem sido relacionado ao risco de câncer de mama, provavelmente através dos mesmos mecanismos hormonais. Dados de estudos de coorte mostraram que o aumento da adiposidade abdominal aumenta o risco de câncer de mama na pós-menopausa (Folson et al., 1990; Ballard-Barbash et al., 1990; Kaaks et al., 1998; Huang et al., 1999). A adiposidade abdominal parece influenciar mais significativamente os níveis de estrógenos circulantes e de SHBG, quando comparada à adiposidade periférica, levando, portanto, a um maior impacto na bioatividade dos estrógenos (Seidell et al., 1989; Kaye et al., 1991; Olson et al., 2000).

A relação entre o padrão de distribuição de gordura corporal - mensurado através da RCQ ou da CC - e o câncer de mama, de acordo com a categoria de receptores hormonais, é muito pouco explorada e os poucos estudos também mostram resultados contraditórios. Huang et al. (2000) mostraram um aumento no risco para câncer de mama receptores estrogênio (RE) e progesterona (RP) positivos em mulheres com RCQ > 0,8 na pré-menopausa. Já Potter et al. (1995) e MacInnis et al. (2004) não encontraram associação entre a RCQ e o câncer de mama em nenhuma das categorias de receptores hormonais.

De fato, o câncer de mama parece exibir característica heterogênea de acordo com a categoria de receptores hormonais, o que pode sugerir diferenças quanto ao perfil de fatores de risco associados a este tipo de câncer. Desta forma, a adiposidade corporal, seja de forma global conforme medida pelo IMC ou de acordo com sua localização conforme aferido pela RCQ ou CC, pode interagir de

forma diferenciada no tumor mamário, a depender das categorias receptoras hormonais (Cotterchio et al, 2003).

Além disso, estudos em diferentes populações têm encontrado resultados discrepantes quanto às características biológicas do câncer de mama, incluindo o *status* de receptores hormonais do tumor (Elledge, et al., 1994; Weiss et al., 1995; Gapstur et al., 1996; Elmore et al., 1998; Yoo et al., 2001). Partindo dessas diferenças, em um estudo recente, Li et al. (2002), usando dados obtidos em 11 registros de câncer populacionais, avaliaram a relação entre raça/etnia e o risco para carcinoma de mama invasivo segundo *status* de receptores hormonais. Neste estudo, os autores concluíram que as características tumorais diferem de acordo com a raça/etnia e que a combinação das diferenças biológicas, genéticas, ambientais e de estilo de vida pode contribuir para estas variações. Este estudo levanta a hipótese de que existem diferenças na etiologia do câncer de mama nas diferentes populações.

Assim, diante da importância do IMC e do padrão de distribuição de gordura corporal na etiologia e promoção do câncer de mama, das divergências nos dados no que se refere à associação entre parâmetros antropométricos e categorias de receptores hormonais em diferentes populações, propôs-se estudar se existe associação entre IMC e os indicadores antropométricos determinantes do padrão de distribuição da gordura corporal, RCQ e CC, e as categorias de receptores hormonais do tumor no carcinoma de mama em mulheres brasileiras, na pré e pós-menopausa.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre indicadores antropométricos de obesidade e a expressão de receptores hormonais do tumor em mulheres com carcinoma de mama invasivo, na pré e pós-menopausa.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1. Descrever as características da população de acordo com o Índice de Massa Corporal e o padrão de distribuição da gordura corporal, segundo relação cintura-quadril e circunferência da cintura;
- 2.2.2. Descrever a expressão dos receptores para estrogênio e progesterona nos tumores de mama, de acordo com o estado menopausal;
- 2.2.3. Analisar a associação entre Índice de Massa Corporal, relação cintura-quadril e circunferência da cintura, com a expressão de receptores hormonais do tumor, para estrogênio e progesterona, em mulheres com carcinoma de mama invasivo, segundo o estado menopausal.

3. PUBLICAÇÃO

3.1. Artigo 1

Body parameters used to define central obesity and the prediction of steroid hormone receptor status in breast carcinoma

Authors:

Rosilene Lima Pinheiro^{1,2}, Nutricionist

Luís Otavio Sarian², M.D, PhD.

Aarão Mendes Pinto-Neto², M.D, PhD.

Sirlei Moraes², Estatistic

Lucia Costa-Paiva², M.D, PhD.

Affiliations:

¹Section of Nutrition and Dietetica, National Cancer Institute,-INCA, Rio de Janeiro, Brazil

² Faculty of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas, São Paulo, Brazil

Address for correspondence:

Lucia Costa-Paiva

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medical Sciences, PO Box 6111
University of Campinas – UNICAMP
Zip Code 13083-970, Campinas, SP, Brazil.
Phone and FAX: 55-19-3521 9306
e-mail: paivaepaiva@uol.com

Running title: Central obesity and steroid hormone receptor

Abstract

Objective: to evaluate the relation between body parameters used to define central obesity -waist circumference (WC) and waist to hip ratio (WRH)- and steroid receptor status in breast carcinomas of pre- and postmenopausal women. Subjects and methods: This is a cross-sectional study on 473 women with breast malignancies stage I-III, treated at the National Cancer Institute, Brazil, in 2004. Clinical and epidemiological data were obtained. The anthropometrics used to define obesity were obtained at the admission visit, before the surgical procedure, with the techniques recommended by the World Health Organization: weight (Kg), height (cm), the waist and hip circumferences (cm), body mass index (BMI, $\text{weight}/(\text{height}^2)$), and the waist to hip ratio. The expression of estrogen (ER) and progesterone (RP) receptors were determined with immunohistochemistry. The institutions' ethics review board has approved the study. Frequency comparisons were analyzed with Fisher's exact tests. Prevalence ratios (PrevR) were calculated to assess the differences in prevalence for HR within the categories for BMI, WC and WHR. Results: Most women were overweight or obese (68.9%), and had central obesity ($\text{WC} \geq 88$ and $\text{WHR} \geq 0.85$ in 64.3 and 73.4%, respectively). The majority (54.1%) of the women had tumors that expressed ER and PR, being that 78.6% of the sample expressed at least one of the HR. There was a significantly higher proportion of positive RE+/RP+ tumors in postmenopausal women ($p < 0.001$). BMI ($p=0.12$), WC ($p=0.07$) and WHP ($p=0.55$) were not related to the HR status in premenopausal women. In postmenopausal women, BMI ($p=0.30$), WC ($p=0.35$) and WHP ($p=1.00$) were also not related to the HR status. Conclusions:

The present study reinforces the concept that the HR status of breast tumors is dependent upon the menopausal status. WC or WHR may not be good predictors of HR status in breast malignancies of pre- and postmenopausal women.

Keywords: breast cancer, obesity, hormonal receptor, waist circumference

Introduction

Multiple epidemiological lines of evidence have shown that nutritional and other lifestyle factors may affect the incidence of breast malignancies (1). *In vivo* and *in vitro* experimentation have assessed the role of steroid hormones to a large extent - with special emphasis to estrogen - in the etiology of breast cancer. These hormones are closely related to the growth regulation and differentiation of breast tissues (2).

One major investigational frontline is currently examining the etiological risk factors associated with breast cancers expressing different patterns of hormone receptors (HR). Firm epidemiological documentation shows that the pattern of HR expression may help discriminate tumors with markedly different epidemiological risk profiles, although many studies still treat breast malignancies, with different patterns of HR expression, without the necessary distinction (3). Several investigators have highlighted the fact that the etiological mechanisms of tumors that express estrogen receptors differ from those related to tumors that do not, with obvious epidemiological implications (4-8).

Excess body adiposity is one of the major risk factors for breast cancer in postmenopausal women (9). It has long been shown that body fat affects the blood concentration of circulating estrogens through aromatase conversion of steroid precursors (10). More recently, the effects of these excess estrogens have been demonstrated in breast (11,12). However, the studies that investigate the relation between HR and obesity (in most studies determined through the Body Mass Index, BMI) have yielded conflicting results (3-6, 8, 13-21). For instance, several studies reported an increased incidence of positive HR breast malignancies in obese postmenopausal women (4, 5, 8, 14, 16, 19-21), whereas other important studies failed to demonstrate this relation (15; 18, 23).

It seems that part of these contradictory results may be ascribed to the studies' methodological flaws in ascertaining and characterizing obesity. It is known, for example, that abdominal adiposity is more important in terms of estrogen production than the fat stored in other body sites. Interestingly, excess abdominal fat was found to be related to a reduction in sex hormone-binding proteins, thereby increasing bioactivity of circulating estrogens (24, 25). Other body measurements that may be associated with the level of circulating estrogens are the waist circumference (WC) and the waist to hip ratio (WHR). These measurements have a confirmed association with other health problems, like diabetes mellitus and cardiovascular events (26). However, there is insufficient information about the association of these obesity parameters with the risk for breast cancer and the HR status of the tumors (4,16, 23).

The present study aims at improving the knowledge on the relation between the parameters (WC and WHR) used to define central obesity and the expression of HR in breast malignancies of pre- and postmenopausal women. These results may cast further insight into the actual behavior of estrogen production in obese women, providing a better discrimination of the body characteristics that may contribute additional risk for breast cancer.

Subjects and methods

Study Population

This is a cross-sectional study on 473 women with breast malignancies stage I-III, treated at the National Cancer Institute, Brazil. The sample derived from the 1188 cases of unilateral breast cancer treated at the institution during the year 2004. This is the last year for which data were considered suitable for the present study, because from 2005 onwards patients have been allotted to specific study protocols that may confer bias to the selection criteria. Exclusion criteria comprised: i) clinical situations that might have affected the nutritional status, e.g. other types of cancer, gestation or HIV-positive; ii) bilateral oophorectomy; iii) impossibility to collect anthropometrics data; iv) lack of data about the HR status.

Data collection

Clinical and epidemiological data were obtained from the patients' medical files: birth dates, race, educational level, smoking history, age at the diagnosis of the breast malignancy, family history for breast cancer, lactation, current or past use of oral contraceptives (OC), current and past use of hormone therapy (HT),

menopausal status at the time of diagnosis. These data were used for multivariate adjustment of further analyses.

The anthropometrics data were obtained at the admission visit, before the surgical procedure, with the techniques recommended by the World Health Organization (27): weight was measured in kilograms (Kg), with a Filizola[®] scale with precision to 100g; height was measured in centimeters (cm) with a estadiometer coupled to the scale; the waist and hip circumferences were measured in centimeters with flexible and not extensible tapes. The body mass index (BMI) was calculated through the formulae = weight/(height²), and the waist to hip ratio was the ratio of waist circumference/hip circumference.

Senior breast surgeons carried out the initial tumor staging in accordance to the TNM 5th edition. Tumor size, histological grade, lymph node compromise and HR determination were performed by the INCA's Division of Pathology. For this study, only invasive breast carcinomas were included (lobular or ductal). The expression of HR (estrogen (ER) and progesterone (RP)) was determined with imunohistochemistry, and cases harboring more than 1% of stained nuclei were considered as positive. INCA's ethics review board approved the study protocol (Protocol number 06/2005).

Data analysis

Data were recorded in Excell[®] spreadsheets and statistical calculations were performed using the SPSS 9.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Statistical significance was set to $p=0.05$ and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated where appropriate. Frequency tables were produced to describe the study population. The thresholds used to determine obesity were those proposed by WHO (1997): a) three categories for BMI <25.0 ; $25.0 - 29.9$ and ≥ 30.0 Kg/m^2 , b) WC in two categories < 88 or ≥ 88 cm and c) WHR in two categories < 0.85 or ≥ 0.85 . The third category of BMI defined obesity and the later categories of WC and WHR defined central obesity. For statistical purposes, HR status was grouped into four categories according to the specific estrogen (ER) and progesterone (PR) receptor statuses: (ER+/PR+, ER+/PR-, ER-/PR+ and ER-/PR-). Frequency comparisons were analyzed with Fisher's exact tests. Prevalence ratios (PrevR – for disambiguation with progesterone receptor) were calculated to assess the differences in prevalence for HR within the categories for BMI, WC and WHR. The log-binomial method was used to further adjust PrevR and its 95%CI for age, race, years of formal education, smoking history, lactation, use of HT or OC, family history for breast cancer, menopausal status, age at menopause, clinical staging, tumor size, histological grade and lymph-node status.

Results

Table 1 summarizes the key clinical and epidemiological characteristics of the study population. The mean age at diagnosis of breast cancer was 58,8 years ($DP_{\pm} 13,8$). Most patients were white (61%); postmenopausal (67.9%), in postmenopausal women the mean age at menopause 48,3 years ($DP_{\pm} 5,2$);

overweight or obese (68.9%), and had central obesity ($WC \geq 88$ and $WHR \geq 0.85$ in 64.3 and 73.4%, respectively).

Most women had breast cancer at stages I or II (89.9%), reflecting the prevalent small tumor sizes (51.3%) and negative lymph nodes (60.1%). The majority (54.1%) of the women had tumors that expressed ER and PR, being that 78.6% of the sample expressed at least one of the HR (Table 2).

Table 3 compares the HR expression in pre- and postmenopausal women. As expected, there was a significantly higher proportion of positive RE+/RP+ tumors in postmenopausal women ($p < 0.001$). However, when grouping HR altogether, the higher proportion of HR positive tumors (81.0 versus 73.7%) in postmenopausal women did not reach statistical significance ($p = 0.069$), which may be explained by the unexpectedly higher proportion of E-/P+ tumors in premenopausal women.

Table 4 displays the distribution of the HR status according to the BMI, WC and WHR in premenopausal women. BMI ($p = 0.12$), WC ($p = 0.07$) and WHP ($p = 0.55$) were not related to the HR status in the present sample. The adjusted prevalence ratios for HR across the anthropometric categories were also not significant (data not shown). In postmenopausal women (Table 5), BMI ($p = 0.30$), WC ($p = 0.35$) and WHP ($p = 1.00$) were also not related to the HR status in the present sample. These results persisted after multivariate adjustment (data not shown).

Discussion

The present study did not demonstrate a relation between the parameters of corporal adiposity (BMI, WC and WHR) and the HR status in tumors of women with malignant breast neoplasia. These results are not in perfect alignment with those obtained from previous studies, especially while examining postmenopausal women. It was expected, taking into account data from other important study groups (3,23), that the parameters determinant of central adiposity would have been related to HR status in tumors of postmenopausal women. It is worthy to mention that our study resembles the majority of the previous reports in terms of the parameters used to define central obesity.

In a large report on Canadian women (3), BMI and HR status of 2638 breast cancer cases were examined. In this large sample, there was no association between the BMI (at the time of diagnosis) and HR status in premenopausal women, whereas in the postmenopausal group there was a significant association between elevated BMI and ER+/PR+. That analysis, however, did not take into account other parameters like WC and WHR. Another large study on 643 women (6) failed to demonstrated a relation between BMI and HR status in peri- and premenopausal women, although the ER+/PR+ pattern was significantly more frequent in women with $WHR \geq 0.85$ (Odds Ratio = 1.9; 95%CI, 1.2 to 3.1). In the same line, Britton and cols. (28) found no relation between the HR status and WHR in tumors from premenopausal women. There seems to be a consistent agreement that the BMI has no relation with the HR status of breast malignancies in premenopausal women, but

elevated WHR, a surrogate marker of central adiposity, was found to be related to positive HR by some (but not all) authors (3, 5, 8, 15, 21; 23). Interestingly, prospective studies that examined the risk of developing breast cancer a behavioral pattern of expressing either ER or PR as a function of the BMI. More investigation on the subject is therefore still pending.

In postmenopausal women, the results are less conflicting. Although some few studies did not find a relation between obesity and HR status in tumors from postmenopausal women (15, 23), most reports concur in that there is a positive trend for HR positivity in parallel to the increase in body weight (17, 18, 19, 21). In these reports, the prevalence (or odds) ratios pointed towards very low (21) or even considerable differences (5). Importantly, although our results differ from those obtained by the majority of the study groups, we emphasize the fact that there should be a distinction between the cut-off threshold to define obesity itself (in general accepted as $BMI > 30$) and the other body parameters, like WC and WHC, for which scant amounts of data are available in terms of their relation with HR status in breast tumors.

Epidemiological studies have demonstrated that obese women are at increased risk of developing HR positive breast cancer. These findings suggest that a mechanism of promotion of HR positive precursor cells should be present, as obesity has long been linked to increased levels of circulating steroids (3, 5, 8, 16, 19, 21). By contrast, the risk factors associated to HR negative breast tumors are not connected to steroid hormones (23). The present study corroborates these principles, as we

found a significant higher proportion of ER+/PR+ tumors in women with BMI ≥ 25 . This HR status seems also to correlate with age, as previously demonstrated (29, 30). The prevalence of HR is of utmost importance, because the response to hormone block therapy is dependent upon the HR status (31, 32).

Other biological mechanisms appear to be linked to the increased risk of HR-positive breast cancer in obese women. The excess body adiposity influences the biological activity of steroid hormones by reducing the blood concentration of sex hormone binding protein (SHBG), leading to a increased activity of sex hormones in breast cells (24, 25, 33). Other mechanisms not related to the estrogen activity may also play a significant role. *In vivo* studies demonstrated that oxidized estrogen byproducts like catechol- estrogen might be converted to kinones with potent carcinogenic activity. Other potential effect is exerted by the increased concentration of insulin in obese women. Insulin has been demonstrated to stimulate the growth of breast cancer cells (34). It is not well understood, however, whether these mechanisms apply to breast tumors with different patterns of HR expression. These facts justify the use of WC and WHR in studies such as the present one, because these parameters are well known correlates to SHBG and insulin levels.

Dietary habits may also be mentioned as a risk factor for HR positive tumors. The ingestion of high amounts of fatty foods is a frequent finding in obese patients. However, there exists firm documentation showing that not only the total amount of ingested fat may affect the HR prevalence in breast tumors, but also some specific types of fat may contribute additional risk of developing a HR-positive cancer (15).

Interestingly, this same study was not able to detect a relation between BMI and HR status. It is sensible to infer that some of the discrepancies between studies on the relation of BMI (or other parameters used to define or categorize obesity) with HR status may be attributed to dietary differences between the study populations. The present study may indirectly suffer from this effect, although we do not have consistent information about the dietary habits of the study's sample. Moreover, the high prevalence of overweight and obesity among the study's subjects may as well have interfered with the results, leaving a small sample of women with BMI<25 for comparative analysis. This is, of course, a methodological aspect of the present study deserving criticism.

The present study reinforces the concept that the HR features of breast tumors are dependent upon the menopausal status. However, in the present sample, the higher prevalence of obesity in this group of women did not explain the higher prevalence of HR positive tumors. The lack of association between BMI, WC or WHR and the HR status may be partially justified by the high prevalence of obese women in the studied population, coupled with unknown characteristics of their dietary habits. Continued investigational efforts focused on the role of obesity parameters, such as WC and WHR, in predicting the risk of HR positive breast tumors are still necessary, because of the scant and conflicting results from previous reports.

References

1. Greenwald P. Cancer prevention clinical trials. **J Clin Oncol** 2002; 20(18S):14-22.
2. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. **Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev** 2004; 13(10):1558-68.
3. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S.. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. **Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev** 2003; 12:1053-60.
4. Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, McGovern PG, Drinkard C, Kushi LR, Folsom AR. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women`s Health Study: how many kinds of breast cancer are there?. **Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev** 1995; 4:319-26.
5. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2000; 9:681-7.

6. Huang Z, Willet WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses Health Study. **Am J Epidemiol** 1999; 150:1316-24.
7. Manger J, Malina J, Berglund G. Smoking associated with hormone receptor negative breast cancer. **Int J Cancer** 2001; 91:580-4.
8. Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K et al. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). **Cancer Letters** 2001; 167:57-63.
9. De-Waard F, Poortman J, Collette BJA. Relationship of weight to the promotion of breast cancer after menopause. **Nutr Cancer** 1981; 2:237-40.
10. Papatostas AE, Panveliwalla D, Pertsem –Lidis D, Mulvihill M, Alfser AH. Association between estrogen receptor and weight in women with breast cancer. **J Surg Oncol** 1980; 13:177-80.
11. Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Macronutrient metabolism group symposium on energy flux and cancer, energy balance and cancer: the role of sex hormones. **Proc Nutr Soc** 2001; 60:81-9.
12. Folkard EJ, Martin LA, Kendall A, Dowsett M. The relationship between factors affecting endogenous oestradiol levels in postmenopausal women and breast cancer. **J Steroid Biochem Molecular Biol** 2006; 102:250-5.

13. Kreiger N, King WD, Rosenberg L, Clarke EA, Palmer JR, Shapiro S. Steroid receptor status and the epidemiology of breast cancer. **Ann Epidemiol** 1991; 1:513-23.
14. Giufrida D, Lupo L, La Porta GA, La Rosa GL, Padova G, Foti E et al. Relation between steroid receptor status and body weight in breast cancer patients. **Eur J Cancer** 1992; 28(1):112-15.
15. Jain M, Miller AB. Tumor characteristics and survival of breast cancer patients in relation to premorbid diet and body size. **Breast Cancer Res Treat** 1997; 42:43-55.
16. Macinnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2004; 13(12):2117-25.
17. Sellers TA, Davis J, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Pankratz VS et al. Interaction of waist/hip ratio and family history on the risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. **Am J Epidemiol** 2002; 155(3): 225-33.
18. Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). **Cancer Causes Control** 2006; 17:695-703.

19. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Shigehira S, Wolk A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: a prospective cohort study. **Int. J. Cancer** 2006; 119:1683-9.
20. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. **AET** 2006; 16(3): 230-40.
21. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Body size and risk for breast cancer relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan. **AEP** 2007; 17(4):304-12.
22. Slattery ML, Sweeney C, Edwards S, Herrick J, Baumgartner K, Wolff R et al. Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-hispanic white women. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 102:85-101.
23. Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. **Am J Epidemiol** 2000; 151:703-14.
24. Seidell JC, Cigolini M, Deurenberg P, Oosterlee A, Doornbos G. Fat distribution, androgens, and metabolism in nonobese women. **Am J Clin Nutr** 1989; 50:269-73.

25. Olson JE, Anderson KE, Cerhan JR. An investigation of the biological basis an interaction of abdominal fat distribution and family history of breast cancer. A nested study of sisters in the Iowa Women`s Health Study (United States). **Cancer Causes Control** 2000; 11:941-54.
26. Kopelman P. Obesity as a medical problem. **Nature** 2000; 404:635-43.
27. WHO. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5. June, 1997.
28. Britton, JA; Gammon, MD; Schoenberg JB; Coates RJ; Swanson, CA; Potischiman N; Malone KE; Brogan DJ; Daling JR; Brinton LA. Risk of breast cancer classified by joint estrogen receptor and progesterone receptor status among women 20-40 years of age. **Am J Epidemiol** 2002; 156:507-16.
29. Yasui Y; Potter JD. The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. **Cancer Causes Control** 1999; 10:431-7.
30. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. **J Natl Cancer Inst** 2004; 96:218-28.
31. Horwitz KB. The central role of progesterone receptors and progestational agents in the management and treatment of breast cancer. **Semin Oncol** 1988; 15(2 suppl 1):14-19.

32. Donegan WL. Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. **Cancer** 1992; 70(6suppl): 1755-64.
33. Kaye SA, Folson AR, Soler JT, Prineas RJ, Potter JD. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in post-menopausal women. **Int J Epidemiol** 1991; 20:151-6.
34. Bruning PF, Bonfrer JM, van Noord PA, Hart AA, de Jong-Bakker M, Nooijen WJ. Insulin resistance and breast cancer risk. **Int J Cancer** 1992; 52:511-16.

Table 1. Key epidemiological characteristics of the women

Characteristic	n	%
Race		
Not defined	37	
White	266	61.0
Non-white	170	39.0
Smoking history		
Not defined	6	
Yes	160	34.3
No	307	65.7
Lactation		
Not defined	103	
Yes	319	86.2
No	51	13.8
Family history for breast cancer		
Not defined	2	
Yes	127	27.0
No	344	73.0
Menopausal status at diagnosis		
Postmenopausal	321	67.9
Premenopausal	152	32.1
History of oral contraceptive use		
Not defined	43	
Yes	244	56.7
No	186	43.3
History of hormone therapy		
Not defined	142	
Yes	41	12.4
No	290	87.6
BMI (kg/m²)		
< 25	147	31.1
25 to 29.9	194	41.0
>= 30	132	27.9
Waist circumference (cm)		
< 88	169	35.7
> = 88	304	64.3
Waist to hip ratio		
< 0.85	126	26.6
> = 0.85	347	73.4

Table 2. Characteristics of the breast tumors

Characteristic	n	%
Staging (UICC)		
Not defined	16	
I	123	26.9
II	288	63.0
III	46	10.1
Tumor size		
Not defined	27	
<=2	229	51.3
2.1 a 5.0	201	45.1
> 5.0	16	3.6
Positive axilla lymph nodes		
Not defined	12	
Yes	184	39.9
No	277	60.1
Histological grade		
Not defined	85	
I	90	23.2
II	183	47.2
III	115	29.6
HR status (E/P)		
+/+	256	54.1
+/-	100	21.1
-/+	16	3.4
-/-	101	21.4

Table 3. Comparison of HR status in pre and postmenopausal women

	Status				p
	Postmenopausal (n = 321)		Premenopausal (n=152)		
	n	%	n	%	
Receptors: E/P					< 0.0001
+/+	180	56,1	76	50,0	
+/-	78	24,3	22	14,5	
-/+	2	0,6	14	9,2	
-/-	61	19,0	40	26,3	
Receptors: E/P					0.0699
One positive	260	81,0	112	73,7	
Both negative	61	19,0	40	26,3	

Table 4. Prevalence ratios for HR in premenopausal women across anthropometrical categories

	Total		Receptors: E/P								Crude prevalence ratio (95%CI)			
	n		+/+	+/-	-/+	-/-					+/+	+/-	-/+	
Premenopausal N = 158	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p value			
BMI														
											0,1286			
< 25	61	37.7	23	37.7	14	23.0	7	11.5	17	27.9		1.0	1.0	1.0
25 a 29.9	67	53.7	36	53.7	6	9.0	6	9.0	19	28.4		1.14 (0.82 to 1.58)	0.53 (0.24 a 1.18)	0.82 (0.32 to 2.10)
>= 30	30	66.7	20	66.7	3	10.0	2	6.7	5	16.7		1.39 (1.00 to 1.94)	0.83 (0.31 a 2.20)	0.98 (0.26 to 3.69)
Waist circumference														
											0.0766			
< 88	78	39.7	31	39.7	13	16.7	9	11.5	25	32.1		1.0	1.0	1.0
> = 88	74	60.8	45	60.8	9	12.2	5	6.8	15	20.3		1.35 (1.03 to 1.79)	1.10 (0.56 a 2.16)	0.94 (0.37 to 2.43)
Waist to hip ratio														
											0.5534			
< 0.85	68	44.1	30	44.1	11	16.2	6	8.8	21	30.9		1.0	1.0	1.0
> = 0.85	84	54.8	46	54.8	11	13.1	8	9.5	19	22.6		1.20 (0.91 To 1.59)	1.07 (0.55 a 2.09)	1.33 (0.53 to 3.33)

NC = not computable
BMI = Body mass index

Table 5. Prevalence ratios for HR in postmenopausal women across anthropometrical categories

	Total		Receptors: E/P								Crude Prevalence ratio (95%CI)		
	n		+/+	+/-	-/+	-/-				P value	+/+	+/-	-/+
Postmenopausal N = 334	n	n	%	n	%	n	%	n	%	P value			
BMI										0.3822			
< 25	90	46	51.1	30	33.3	0	0.0	14	15.6		1.0	1.0	-
25 to 29.9	136	77	56.6	30	22.1	1	0.7	28	20.6		0.96 (0.80 to 1.15)	0.76 (0.55 to 1.04)	1.0
>= 30	108	64	59.3	22	20.4	1	0.9	21	19.4		0.98 (0.82 to 1.18)	0.75 (0.53 to 1.07)	1.32 (0.09 To 19.93)
Waist circumference										0.3580			
< 88	91	58	63.7	19	20.9	0	0.0	14	15.4		1.0	1.0	
> = 88	230	122	53.0	59	25.7	2	0.9	47	20.4		0.90 (0.77 to 1.04)	0.97 (0.69 to 1.36)	NC
Waist to hip ratio										1.0000			
< 0.85	58	33	56.9	14	24.1	0	0.0	11	19.0		1.0	1.0	
> = 0.85	263	147	55.9	64	24.3	2	0.8	50	19.0		0.99 (0.82 to 1.20)	1.00 (0.68 to 1.47)	NC

NC = not computable
BMI = Body mass index

4. CONCLUSÕES

- 4.1.** A prevalência de sobrepeso e de adiposidade central foi elevada nas mulheres com carcinoma de mama na pré e pós-menopausa.
- 4.2.** Houve maior prevalência de tumores com expressão positiva para receptores hormonais, tanto em mulheres na pré quanto na pós-menopausa, com maior frequência de casos RE+/RP+ Tumores receptores hormonais negativos foram mais frequentes na pré-menopausa.
- 4.3.** Não houve associação significativa entre os parâmetros de adiposidade corporal, IMC, RCQ e CC e a expressão dos receptores hormonais em mulheres com carcinoma de mama na pré e na pós-menopausa.

5. Referências Bibliográficas

Ali S, Coombes RC. Estrogen receptor alpha in human breast cancer: occurrence and significance. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5:271-81.

Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL. Body fat distribution and breast cancer in the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 286-90.

Beato M, Sánchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocr Rev* 1996; 17:587-609.

Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2:104-7.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; 13:85-92.

Chang K-J, Lee TTY, Linarez-Cruz G, Fournier S, de Lignières B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63:785-91.

Cleland WH, Mendelson CD, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. **J Clin Endocrin Metab** 1985; 60:174-7.

Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. **New Engl J Med** 2001; 344:276-85.

Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S.. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. **Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev** 2003; 12:1053-60.

De-Waard F, Poortman J, Collette BJA. Relationship of weight to the promotion of breast cancer after menopause. **Nutr Cancer** 1981; 2:237-40.

Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. **J Clin Invest** 2006; 116:561-70.

Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. **J Natl Cancer Inst** (Bethesda) 1994; 86:705-12.

Elmore JG, Mocerri VM, Carter D, Larson EB. Breast carcinoma tumor characteristics in black and white women. **Cancer** 1998; 83:2509-15.

Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2000; 9:681-7.

Foidart J-M, Colin C, Denoo X, Desreux J, Béliard A., Fournier S, et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. **Fertil Steril** 1998; 69:963-9.

Folkerd EJ, Martin LA, Kendall A, Dowsett M. The relationship between factors affecting endogenous oestradiol levels in postmenopausal women and breast cancer. **J Steroid Bioch Mol Biol** 2006; 102: 250-5.

Folson AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. **Am J Epidemiol** 1990; 131:794-803.

Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos, RC, Vieira P, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Rev Nutr** 2000; 13:17-28.

Gapstur SM, Dupuis J, Gann P, Collila S, Winchester DP. Hormone receptor status of breast tumor in black, Hispanic, and non-Hispanic white women: an analysis of 13,239 cases. **Cancer** 1996; 77:1465-71.

Giufreda D, Lupo L, La Porta GA, La Rosa GL, Padova G, Foti E, et al. Relation between steroid receptor status and body weight in breast cancer patients. **Eur J Cancer** 1992; 28:112-5.

Greenwald P. Cancer prevention clinical trials. **J Clin Oncol** 2002; 20:14-22.

Henderson BE, Ross RK, Bernstein L. Estrogens as a cause of cancer human: Richard Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. **Cancer Res** 1988; 48:246-53.

Huang Z, Willet WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses Health Study. ***Am J Epidemiol*** 1999; 150:1316-24.

Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. ***Am J Epidemiol*** 2000; 151:703-14.

IARC. International Agency for Research on Cancer. World cancer report (on-line) 2008 (acesso em 21 de maio de 2008). Disponível em <http://iarc.fr/>.

Iwasaki M, Otan T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Body size and risk for breast cancer relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan. ***AEP*** 2007; 17:304-12.

Jain M, Miller AB. Tumor characteristics and survival of breast cancer patients in relation to premorbid diet and body size. ***Breast Cancer Res Treat*** 1997; 42:43-55.

Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkelaar I. Breast cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. ***Int J Cancer*** 1998; 76:647-51.

Kariagina A, Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoforms and proliferation in the rat mammary gland during development. ***Endocrinology*** 2007; 148:2723-36.

Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, Prineas RJ, Potter JD. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in post-menopausal women. ***Int J Epidemiol*** 1991; 20:151-6.

Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993; 15:256-63.

Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Macronutrient metabolism group symposium on energy flux and cancer, energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:81-9.

Khan SA, Rogers MA, Khurana KK, Meguid MM, Numann PJ. Estrogen receptor expression in benign epithelium and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:37-42.

Kopelman PG, Pilkington TER, White N, Jeffcoate SL. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol* 1980; 12:363-9.

Korenman SG. The Endocrinology of Breast Cancer. *Cancer* 1980; 46:874-8.

Kreiger N, King WD, Rosenberg L, Clarke EA, Palmer JR, Shapiro S. Steroid receptor status and the epidemiology of breast cancer. *Ann Epidemiol* 1991; 1:513-23.

Li CI, Malone KE, Daling JR. Differences in breast cancer hormone receptor status and histology by race and ethnicity among women 50 years of age and older. *Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev* 2002; 11:601-07.

Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17:695-703.

Lordelo RA, Mancini, MC, Cercato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51:34-41.

Lydon JP, Sivaraman L, Conneely OM. A reappraisal of progesterone action in the mammary gland. **J Mammary Gland Biol Neoplasia** 2000; 5:325-38.

MacInnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers e Prev** 2004; 13:2117-25.

Mancini, MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001; 45:584-608.

Markopoulos C, Berger U, Wilson P, Gazet JC, Coombes RC. Oestrogen receptor content of normal breast cells and breast carcinomas throughout the menstrual cycle. **Br Med J** 1988; 296:1349-51.

Mauvais-Jarvis P, Kuttann F, Gompel A. Antiestrogen action of progesterone in breast tissue. **Breast Cancer Res Treat** 1986; 8:179-88.

McDonald PC, Edman CD, Hensell DL, Potter JC, Siiteri PK. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione in estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1978; 130:448-55.

Mendel C. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. **Endocr Rev** 1989; 10:232-74.

Miettinen M, Isomaa V, Peltoketo H, Ghosh D, Vihko P. Estrogen metabolism as a regulator of estrogen action in the mammary gland. **J Mammary Gland Biol Neoplasia** 2000; 5:259-70.

Morgan JW, Gladson JE, Rau KS. Position paper of the American council on science and health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. **Breast J** 1988; 4:177-97.

Olson JE, Anderson KE, Cerhan JR. An investigation of the biological basis an interaction of abdominal fat distribution and family history of breast cancer. A nested study of sisters in the Iowa Women`s Health Study (United States). **Cancer Causes Control** 2000; 11:941-54.

Papatestas AE, Panveliwalla D, Pertsem –Lidis D, Mulvihill M, Alfser AH. Association between estrogen receptor and weght in women with breast cancer. **J Surg Oncol** 1980; 13:177-80.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. **CA cancer J Clin** 2005; 55:74-108.

Potter JD, Cerhan JR, Sellers TA, McGovern PG, Drinkard C, Kushi LR, et al. Progesterone and estrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women`s Health Study: how many kinds of breast cancer are there? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1995; 4:319-26.

Reed MJ, Purohit A. Breast cancer and the role of cytokines in regulating estrogen synthesis: an emerging hypothesis. **Endocr Rev** 1997; 18:701-15.

Ricketts D, Turnbull L, Ryall G, Bakhshi R, Rawson NS, Gazet JC. Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast. **Can Res** 1991; 51:1817-22.

Seidell JC, Cigolini M, Deurenberg P, Oosterlee A, Doornbos G. Fat distribution, androgens, and metabolism in nonobese women. **Am J Clin Nutr** 1989; 50:269-73.

Sellers TA, Davis J, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Pankratz VS, et al. Interaction of waist/hip ratio and family history on the risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. **Am J Epidemiol** 2002; 155:225-33.

Slattery ML, Sweeney C, Edwards S, Herrick J, Baungartner K, Wolff R, et. al. Body size, weight change, fat distribution and breast cancer risk in Hispanic and non-hispanic white women. **Breast Cancer Res Treat** 2007; 102:85-101.

Suzuky R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Shigehira S, Wolk A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: a prospective cohort study. **Int J Cancer** 2006; 119:1683-9.

Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. **AET** 2006; 16:230-40.

Turan VK, Sanchez RI, Li JJ, Li SA, Reuhl KR, Thomas PE, et al. The effects of steroidal estrogens in ACI rat mammary carcinogenesis: 17beta-estradiol, 2-hydroxyestradiol, 4-hydroxyestradiol, 16alpha-hydroxyestradiol, and 4-hydroxyestrone. **J Endocrinol** 2004; 183:91-9.

Weiss SE, Tartter PI, Ahmed S, Brower ST, Brusco C, Bossolt K, et al. Ethnic differences in risk and prognostic factors for breast cancer. **Cancer** 1995; 76:268-74.

WHO. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5. June, 1997.

Xavier NL, Xavier MC. Hormônios e gênese do câncer de mama: atualização. **J Bras Ginecol** 1996; 106:189-96.

Yang X, Edgerton SM, Kosanke SD, Mason TL, Alvarez KM, Liu N, et al. Hormonal and dietary modulation of mammary carcinogenesis in mouse mammary tumor virus-c-erbB2 transgenic mice. **Cancer Res** 2003; 63:2425-33.

Yoo K, Tajima K, Park S, Kang D, Kim S, Hirose K, et al. Postmenopausal obesity as a breast cancer risk factor according to estrogen and progesterone receptor status (Japan). **Cancer Letters** 2001; 167:57-63.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados

Nº do prontuário _____	Nº identificação na pesquisa _____		
Nome completo: _____			
----- ✂ ----- ✂ ----- ✂ -----			
FICHA DE REGISTRO DE DADOS			
1. nº Identificação na pesquisa: _____			
Prontuário			
2. Data da matrícula no INCA: ____/____/____			
3. Data de nascimento: ____/____/____			
4. Raça			
1.() Branca	3.() Amarela	5.() Indígena	
2.() Preta	4.() Parda	SI.() Sem informação	
5. Nível educacional:			
1.() Analfabeta	5.() Médio incompleto	9.() Especialização/residência	
2.() Alfabetizada	6.() Médio completo	10.() Mestrado	
3.() Fundamental incompleto	7.() Superior incompleto	11.() Doutorado	
4.() Fundamental completo	8.() Superior completo	SI.() Sem informação	
6. Estado conjugal:			
1.() Solteira	4.() Separada	7.() Viúva	
2.() Casada	5.() Desquitada	SI.() Sem informação	
3.() União consensual	6.() Divorciada		
Ficha de Avaliação da Mastologia / Prontuário			
7. Estado menopausal ao diagnóstico:			
1.() Pós-menopausa	2.() Pré-menopausa	SI.() Sem informação	
8. Idade a menarca (anos): _____ SI.() Sem informação			
9. Idade a menopausa (anos): _____ SI.() Sem informação NA.() Não se aplica			
10. Menopausa fisiológica ?			
1.() Sim	2.() Não _____	SI.() Sem informação	NA.() Não se aplica
11. Tempo de menopausa (meses): _____ NA.() Não se aplica			

- 12. Lactação:**
1.() Sim 2.() Não SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 13. Tempo cumulativo de lactação (meses completos):** _____ SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 14. Uso de contraceptivo oral:**
1.() Sim 2.() Não SI.() Sem informação
- 15. Tempo de uso de contraceptivo oral (meses completos):** _____ SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 16. Terapia hormonal (TH):**
1.() Sim 2.() Não SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 17. Tempo de TH (meses completos):** _____ SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 18. História de câncer de mama na família:**
1.() Sim / Quem ? _____ 2.() Não SI.() Sem informação
- 19. História de câncer na família:**
1.() Sim / Quem /Local ? _____ 2.() Não SI.() Sem informação
- 20. Tabagismo:**
1.() Sim_menos 1 maço/dia 5.() Outros _____
2.() Sim_mais 1 maço/dia 4.() Não
3.() Interrompeu + 2 anos SI.() Sem informação
- 21. Estadiamento clínico:**
T _____ SI.() Sem inform. N _____ SI.() Sem inform. M _____ SI.() Sem inform.

Laudos histopatológicos

- 22. Data do primeiro laudo histopatológico no INCA para malignidade:** ____/____/____
- 23. Tipo histológico:**
1.() CDI
2.() CLI
3.() CDI associado a outros carcinomas
4.() CLI associado a outros carcinomas
5.() Carcinoma papilífero
OBS: _____
- 24. Grau histológico:**
1.() Grau I 2.() Grau II 3.() Grau III SI.() Sem informação NA.() Não se aplica
- 25. Tamanho do tumor-pT (cm):** _____ SI.() Sem informação
- 26. Estado linfonodal (número de linfonodos comprometidos):** _____ SI.() Sem informação
- 27. Receptores hormonais do tumor para estrogênio (RE):**
1.() Positivo _____ 2.() Negativo SI.() Sem informação
- 28. Receptores hormonais do tumor para progesterona (RP):**
1.() Positivo _____ 2.() Negativo SI.() Sem informação

Dados antropométricos

- 29. Data da primeira avaliação antropométrica:** ____/____/____
- 30. Peso (kg):** _____
- 31. Altura (m):** _____
- 32. IMC (Kg/m²):** _____
- 33. Circunferência da cintura (cm):** _____
- 34. Circunferência do quadril (cm):** _____
- 35. Relação cintura/quadril:** _____
- Data da coleta de dados: ____/____/____

6.2. Anexo 2 – Aviso de Recebimento do Artigo

De: karen.earick@jax.ufl.edu

Para: paivaepaiva@uol.com.br

Data: 28/06/2008 15:02

Assunto: Manuscript submitted - TBJ-00267-2008

Re: Body parameters used to define central obesity and the prediction of steroid hormone receptor status in breast carcinoma

Dear Dr. paiva:

This is to acknowledge receipt of the above manuscript to be considered for publication in The Breast Journal.

Please submit a Copyright Transfer Agreement for the enclosed manuscript. You can access the Copyright agreement by clicking on the link below.

Copyright Agreement

http://tbi.manuscriptcentral.com/author_instructions/tbj_caf.pdf

Thank you for your contribution and please feel free to contact me at (904) 244-3430 if you have any questions.

Sincerely,

Karen Earick
Manager Editor
The Breast Journal

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *The Breast Journal*.

Manuscript ID: TBJ-00267-2008

Title: Body parameters used to define central obesity and the prediction of steroid hormone receptor status in breast carcinoma

Authors: pinheiro, rosilene
sarian, luis
pinto-neto, aarao
morais, sirlei
paiva, lucia

Date Submitted: 28-Jun-2008



Print



[Return to Dashboard](#)

Manuscript Central™ v4.10 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2007. All Rights Reserved.
Manuscript Central is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.
[Terms and Conditions of Use](#) · [ScholarOne Privacy Policy](#)