



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

JOSÉ ALTINO

**CORRELAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO,
ESTADO MENOPAUSAL E CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para
obtenção do título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina Interna.

São José do Rio Preto

2012

JOSÉ ALTINO

**CORRELAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO,
ESTADO MENOPAUSAL E CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para
obtenção do título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde, Eixo
Temático: Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

São José do Rio Preto

2012

Altino, José

Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama / José Altino.

São José do Rio Preto, 2012

67 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza

1. Perfil Lipídico. 2. Menopausa. 3. Câncer de Mama.

JOSÉ ALTINO

**Correlação entre Perfil Lipídico, Estado
Menopausal e Câncer de Mama**

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientadora:

Profa. Dra Dorotéia Rossi Silva Souza_____

2º Examinador: Profa. Dra Lúcia Buchalla Bagarelli ____

3º Examinador: Prof.Dr Valdir Francisco Odorizzi _____

Suplente: Profa. Dra Débora Ap.Pires de Campos Zuccari

Suplente: Profa. Dra Lúcia Helena Bonalume Tácito ____

São José do Rio Preto,01/11/2012.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas e Quadros	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 Considerações Gerais	3
1.2 Perfil Lipídico	6
1.3 Perfil Hormonal	10
1.4 Perfil Imunohistoquímico	12
1.5 Objetivos.....	14
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
2.1 Casuística	16
2.2 Métodos	17
2.2.1 Perfil lipídico.....	17
2.2.2 Perfil hormonal.....	19
2.2.3 Análise imunohistoquímica	20
2.2.4 Análise de fatores de risco e prognóstico para câncer de mama....	23
2.2.5 Análise estatística	24
3. RESULTADOS	25
3.1 Perfil Lipídico	26

3.2 Perfil Lipídico e Receptores RE, RP e HER-2	29
3.3 Perfil Hormonal	33
3.4 Perfil Hormonal e Receptores RE, RP e HER-2	33
3.5 Correlação entre Perfil Lipídico e Hormonal	40
3.6 Fatores de Riscos e Prognósticos	46
3.7 Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global.....	47
4. DISCUSSÃO.....	50
5. CONCLUSÕES.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
APÊNDICES	63
ANEXOS	70

Dedicatória

À minha esposa Fátima e aos meus filhos Vitor e Gabriela pela compreensão, apoio, paciência nestes anos durante a realização deste trabalho.

Agradecimentos

-
- À Prof^a. Dra. **Dorotéia Silva Rossi Souza**, agradeço a Deus por ter me colocado em seu caminho, exemplo de pessoa, mestre, orientadora que sempre com muita inteligência, presteza e delicadeza, me orientou. Por ter acreditado em nosso trabalho, demonstrando grande empenho em todas as etapas do mesmo.
- Ao Prof. Dr. **Moacir Fernandes de Godoy**, pelo apoio logístico neste trabalho.
- Ao Prof. Dr. **Jorge Thomé**, pelo serviço de Patologia de ótima qualidade e confiança.
- Ao **Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Austa**, pela agilidade e confiabilidade para análise do perfil hormonal e lipídico.
- Ao **Laboratório de Patologia Bacchi** em Botucatu, pela segurança dos dados e análises dos receptores imunohistoquímicos.
- À minha família pelo apoio incondicional em todos momentos difíceis.
- À minha secretária **Alzira**, pelo apoio com todos meus pacientes.

- A todos aos pacientes que colaboraram e disponibilizaram seu tempo, material e confiaram na importância deste trabalho.

- E a Deus, por reger todos os passos e atos de minha vida.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Foto representativa do estudo imunohistoquímico para receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) e fator epidermal humano do tipo 2 (HER-2)21
- Figura 2. Distribuição dos valores de perfil lipídico em pacientes com câncer de mama.
- Figura 3. Distribuição dos valores de perfil hormonal em pacientes com câncer de mama.
- Figura 4. Valores para correlação entre os níveis de CT, HDLc, LDLc, e TG (respectivamente) com variáveis dentre as frações do perfil lipídico e perfil hormonal em mulheres sem terapia hormonal (SEM TH) e com terapia hormonal (COM TH).
- Figura 5. Valores para correlação entre os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa sem ou com terapia hormonal (TH).....41
- Figura 6. Fatores de risco (FR) e fatores prognóstico (FP) para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal (TH).....44
- Figura 7. Curvas de Kaplan Meier mostrando valores para: A – sobrevida livre de recidiva do câncer de mama; B - sobrevida global do câncer de mama em mulheres menopausadas com ou sem terapia hormonal (TH)45

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Valores de referência do perfil lipídico	17
Quadro 2. Valores de referências do perfil hormonal nos períodos de pré e pós-menopausa	19
Quadro 3. Valores de referência para análise imunohistoquímica em relação a receptores de estrógeno, progesterona, HER-2, e FISH.....	21
Quadro 4. Classificação do índice de massa corporal (IMC)	22
Tabela 1. Perfil de mulheres com câncer de mama na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal, considerando antecedentes pessoais, hábitos de vida e comorbidades	16
Tabela 2. Distribuição da freqüência de pacientes portadoras de tumor de mama com (CTH) e sem (STH) uso de terapia hormonal, de acordo com perfil lipídico desejado e alterado	27
Tabela 3. Distribuição da positividade e negatividade, dos receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), e receptor epidermal humano do tipo 2 (HER-2), em mulheres com câncer de mama, com ou sem terapia hormonal (TH)	28
Tabela 4. Distribuição de freqüência da presença (RE positivo = RE+) ou ausência do receptor de estrógeno (RE negativo = RE-) no material da biópsia do tumor de mama, por imunohistoquímica, em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico	29
Tabela 5. Distribuição de freqüência da presença (RP positivo = RP+) ou ausência do receptor de progesterona (RP negativo = RP-) no material da biópsia do tumor de mama, por imunohistoquímica, em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico	30
Tabela 6. Distribuição de freqüência da presença (HER-2 positivo= HER+) ou ausência do receptor crescimento epidermal (HER-2 negativo=HER-) no material da biópsia do tumor de mama por imunohistoquímica em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico	31

Tabela 7. Distribuição da frequência do perfil hormonal de acordo com período de pré-menopausa e menopausa em pacientes portadoras de tumor de mama, com ou sem terapia hormonal (TH).....	35
Tabela 8. Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de estrógeno (RE) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH)	36
Tabela 9. Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de progesterona (RP) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH).....	37
Tabela 10. Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2 (HER-2) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH)	38
Tabela 11. Distribuição do índice de massa corporal (IMC) considerando a faixa de normalidade (< 25 kg/m ²), sobrepeso e obesidade grau 1 (25-34,9 kg/m ²), obesidade graus 2 e 3 (≥ 35 kg/m ²) em pacientes portadoras de câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH)	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AGL = ácido graxo livre

BRCA1 = *breast cancer gene 1*

BRCA2 = *breast cancer gene 2*

CT = colesterol total

CTH = com terapia hormonal

FISH = hibridização *in situ* fluorescência

FP = fator prognóstico

FR = fator de risco

FSH = hormônio folículo estimulante

LDL = lipoproteína de baixa densidade

LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade

LLP = lipase lipoproteína

LH = hormônio luteinizante

HDL = lipoproteína de alta densidade

HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade

HER-2 = receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2

HF = história familiar

HMG-CoA = hidroxil-3metilglutaril-coenzima A

IC = intervalo de confiança

IDL = lipoproteína de densidade intermediária

IMC = índice de massa corporal

MAPK = proteína quinase mitogênica

MEIA = enzima imunoensaio por micropartículas

PI3K = fosfatidil inositol3 quinase

OR = *Odds ratio*

QM = quilomícrom

RE = receptor de estrógeno

RP = receptor de progesterona

STH = sem terapia hormonal

TG = triglicerídes

TMB = tetra metil benzidina

VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa

VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa

RESUMO

Introdução - O câncer de mama apresenta alta taxa de prevalência e mortalidade nas mulheres. A história familiar em parentes em primeiro grau é o principal fator de risco para a doença, sendo responsável por 20-25% dos casos. Os demais casos são decorrentes de múltiplos fatores, como obesidade, dislipidemia, uso de terapia hormonal (TH). No entanto, ainda é obscuro o efeito da associação dos referidos fatores no câncer de mama. **Objetivos** - Avaliar a relação entre perfil lipídico e níveis hormonais, e sua influência na expressão de receptores imunohistoquímico nos tumores de mama, em mulheres na pós-menopausa, com ou sem TH, e avaliar fatores de risco e prognóstico do câncer de mama. **Casuística e Métodos** - Foram estudadas 50 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, distribuídas em dois grupos: G1 – sem, e G2 – com uso de TH, no mínimo por 5 anos, TH suspenso ao diagnóstico do câncer. Analisou-se perfil lipídico incluindo níveis séricos de colesterol total (CT) e frações (LDLc, HDLc, VLDLc) e triglicérides (TG), além do perfil hormonal [estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)]. A análise da expressão imunohistoquímica compreendeu receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) e fator epidermal humano do tipo 2 (HER-2). Avaliou-se também o valor prognóstico dos referidos receptores e o índice de massa corporal (IMC). Admitiu-se nível de significância para $P < 0,05$. **Resultados** - Valores séricos de CT, LDLc, e HDLc mostraram-se nos limites recomendados em ambos os grupos ($P > 0,05$), enquanto valores aumentados de mediana foram observados para VLDLc e TG no G1 (36; 180 mg/dL, respectivamente), versus G2 (28; 142 mg/dL, respectivamente; $P = 0,048$, para ambos) A presença de RE, RP, e HER-2, e sua relação com perfil lipídico, e perfil hormonal foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$). Os valores de mediana para perfil hormonal foram semelhantes em ambos grupos ($P > 0,05$), exceto na análise dos grupos para valores de LH na pré e pós-menopausa, destacando-se o grupo com TH, com 28% das pacientes com níveis de LH correspondente a pré-menopausa ($P = 0,010$). Observou-se correlação positiva entre níveis de CT com LDLc, VLDLc, e TG para G1 ($P \leq 0,001$) e G2 ($P < 0,05$); correlação positiva entre TG e VLDLc em G1

($P < 0,001$) e G2 ($P < 0,001$); correlação negativa entre HDLc e LH em G1 ($P = 0,023$); correlação positiva entre LDLc e FSH em G2 ($P = 0,041$); correlação positiva entre FSH e LH em G2 ($P = 0,048$); correlação negativa entre FSH e estradiol em G1 ($P = 0,001$). Fatores de risco (perfil lipídico e IMC) e fatores prognósticos (ausência de RE e RP, e presença ou ausência do HER-2) foram semelhantes em G1 e G2 para sobrevida livre de doença e global ($P > 0,05$). **Conclusão** – As mudanças no perfil lipídico e hormonal não tem relação com a expressão imunohistoquímica do tecido tumoral, dados imunohistoquímicos são fatores prognóstico no câncer de mama e, portanto, estas mudanças não apresentam interferência na sobrevida global e livre de recidiva tumoral.

Palavras-chave: 1. Perfil Lipídico. 2. Menopausa. 3. Câncer de Mama.

Abstract

Introduction: Breast cancer has a high prevalence and mortality in women. The family history in first-degree relatives is the main risk factor for the disease, accounting for 20-25% of cases. The remaining cases are caused by multiple factors, such as obesity, dyslipidemia, use of hormone therapy (HT). However it is unclear the effect of the combination of these factors in breast cancer.

Objective: To evaluate the relationship between hormone levels and lipid profile and its influence on the immunohistochemical expression of receptors in breast tumors in postmenopausal women with or without HT, and to assess some risk factors and prognosis of breast cancer.

Casuistic and Method: We studied 50 post-menopausal women with breast cancer, divided into two groups: G1 without, and G2 - with HT, at least 5 years, with HT suspended for cancer diagnosis. We analyzed lipid profile including total cholesterol (TC) and fractions (LDLc, HDLc, VLDLc) and triglycerides (TG), and the hormonal profile (estradiol, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)). The analysis of immunohistochemical expression comprised estrogen receptors (ER), progesterone (PR) and human epidermal factor type 2 (HER-2). We also evaluated the value prognosis of these receptors and the body mass index (BMI). Higher significance level of $P < 0.05$ was considered.

Results: Values of serum TC, LDLc, and HDLc were according to recommended limits in both groups ($P > 0.05$), while increased median values were observed for VLDLc and TG in G1 (36, 180 mg / dL, respectively) versus G2 (28; 142 mg / dL, respectively, $P = 0.048$ for both). The presence of ER, PR, and HER-2 and its relationship with lipid profile and hormonal profile were similar between the groups ($P > 0.05$). The median values for hormone profile were similar in both groups ($P > 0.05$), except in the group analysis for LH values in pre-and postmenopausal women, especially the HT group, with 28% of patients with levels LH corresponding to premenopausal women ($P = 0.010$). A positive correlation was observed between levels of LDLc with CT. VLDLc, and TG for G1 ($P \leq 0.001$) and G2 ($P < 0.05$) positive correlation between TG and VLDLc in G1 ($P < 0.001$) and G2 ($P < 0.001$) negative correlation between the level of HDL-C and LH in G1 ($P = 0.023$); positive correlation between FSH and LDLc in

G2 ($P = 0.041$), positive correlation between FSH and LH in G2 ($P = 0.048$); negative correlation between FSH and estradiol in G1 ($P = 0.001$). Risk factors (lipid profile and lipid BMI) and prognostic factors (absence of ER and PR, and presence or absence of HER-2) were similar in G1 and G2 for disease-free survival and overall ($P > 0.05$). **Conclusion:** Changes in hormonal and lipid profile did not influence the immunohistochemical expression of tumor tissue, prognostic factor in breast cancer, therefore, does not interfere with overall survival and free- tumor recurrence.

Keywords: 1. Lipid Profile. 2. Menopause. 3. Breast Cancer.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

A incidência de câncer de mama no Brasil em 2010 foi de 49.240 casos novos, sendo que a mortalidade pela doença equivale a 15,5% de todas as mortes por câncer no sexo feminino, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer.⁽¹⁾ Nos países como o Japão e a China, onde tradicionalmente a incidência de câncer de mama sempre foi baixa, à medida que as mulheres ocidentalizam seus hábitos, estilo de vida e padrão reprodutivo, incorporam também o aumento de risco de câncer de mama.⁽¹⁾

O carcinoma de mama inicia-se em células da unidade duto-lobular da mama, provavelmente em células-tronco tumorigênicas. A partir da origem unicelular desenvolve-se um clone alterado, com potencial de agressividade e evolução geneticamente determinados, ao qual se contrapõe a defesa natural do organismo hospedeiro. Nesse caso, as primeiras mutações ocorrem em uma célula, identificada como célula-tronco, nos lóbulos tipo I indiferenciados.⁽²⁾

O modelo tradicional de carcinogênese, conhecido como estocástico, preconiza que a modificação genética inicial pode ocorrer em qualquer tipo de célula adulta, epitelial luminal ou basal. Por outro lado, no modelo atual de carcinogênese, denominado hierárquico, a célula-tronco geneticamente modificada pode evoluir para duas linhagens de células neoplásicas: uma de células epiteliais luminais, que expressam receptores estrogênicos, e outra de

células basais mioepiteliais, formando tumores basalóides (sem receptores estrogênicos) ou tumores mioepiteliais.⁽²⁾

Reconhecidamente, após a menopausa, tanto nas nulíparas como multíparas o tecido mamário sofre involução, com suscetibilidade diferente à carcinogênese. Nas nulíparas os lóbulos mamários nunca sofreram diferenciação celular e retêm alta concentração de células epiteliais passíveis de transformação neoplásica. Nas multíparas as células são mais refratárias à carcinogênese, com diferenciação tecidual verificada principalmente na gestação em idade precoce.^(1,2)

Ressalta-se que o câncer de mama é resultado da interação de fatores genéticos com o estilo de vida e o meio ambiente.⁽¹⁾ Vários modelos ou escores foram elaborados, combinando diversos parâmetros de risco. Nesse contexto, destaca-se o modelo matemático de Mitchell Gail que, em função de alguns dados, fornece a probabilidade de a mulher vir a apresentar câncer de mama nos cinco anos seguintes e durante a vida. Os parâmetros considerados no teste são: idade, número de parentes em primeiro grau com câncer de mama, nuliparidade ou idade do primeiro parto, idade da menarca e diagnóstico prévio de hiperplasia atípica.^(1,3)

Desse modo, risco muito elevado para câncer de mama, caracterizado como superior ou igual a 3, inclui mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa, antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular *in situ*, ou susceptibilidade genética comprovada, como a mutação no gene BRCA1 (*breast cancer gene 1*) e/ou BRCA2. Risco intermediário compreende mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa, nuliparidade, ou

antecedente de hiperplasia epitelial sem atípia ou macrocistos apócrinos. Risco relativo inferior a 1,5 é identificado diante de menarca precoce menor ou igual a 12 anos, menopausa tardia superior ou igual a 50 anos, primeira gestação a termo depois de 34 anos, obesidade, dieta gordurosa, sedentarismo, terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos ou ingestão alcoólica excessiva.⁽¹⁾

Na pós-menopausa, as mulheres estão sujeitas a alterações no perfil lipídico como elevação nos níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TG) e fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc); e diminuição do nível sérico da fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc).⁽⁴⁾ A carcinogênese do câncer de mama é multifatorial, aproximadamente em 20% está relacionada ao fator genético, os 80% restantes devem-se a sedentarismo, obesidade, etilismo, dislipidemia, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação acima de 35 anos, terapia hormonal por mais de 5 anos.⁽³⁾

O prognóstico do câncer de mama é definido pelo tamanho do tumor de mama, extensão tumoral para gânglios linfáticos de drenagem regional da mama, tipo histológico, idade da paciente ao diagnóstico, expressão imunohistoquímica dos receptores hormonais para estrógeno (RE) e progesterona (RP), e receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2 (HER-2).⁽³⁾

1.2 Perfil Lipídico

Em estudo realizado em 48.835 mulheres entre 50 e 79 anos, saudáveis, sem antecedentes de câncer de mama, as mesmas foram randomizado dois grupos: um com dieta de baixo teor de gordura, e outro com dieta sem restrições (grupo controle). Essas mulheres foram acompanhadas por 8,1 anos, demonstrando-se redução de risco para a doença de 0,91 (IC 95%: 0,83-1,01) naquelas com intervenção dietética.⁽⁵⁾ Nesse contexto, o controle da dieta pode refletir no perfil lipídico e índice de massa corporal (IMC). No entanto, no referido estudo ambos os grupos mostraram semelhança para estas variáveis, sugerindo o efeito de outros fatores para câncer de mama. Por outro, lado há referência de que níveis elevados de colesterol influenciam na recorrência de tumores de mama e em doença primariamente mais agressiva.⁽⁶⁾

A fase pós-menopausa é caracterizada por alterações fisiológicas nas mulheres, incluindo mudanças no perfil lipídico, com aumento nos níveis séricos de CT, LDLc, e diminuição nos níveis de HDLc.⁽⁷⁾ Este grupo de mulheres frequentemente utilizam estatinas, que destacam-se entre os fármacos indicados para reduzir o risco de doença cardiovascular pelo seu efeito na redução dos níveis de CT, LDLc, e apolipoproteína B.^(8,9) Além disso, podem induzir a apoptose e reduzir a capacidade de invasão de células tumorais.⁽¹⁰⁾

As estatinas são substâncias que determinam diminuição da síntese de colesterol por meio da inibição da enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase. Apresentam propriedade antiproliferativa das estatinas

deve estar relacionada à inibição da HMG-CoA redutase. Em meta-análise avaliou-se o tratamento com estatina (sinvastatina, provastatina, ou lovastatina), incluindo sete estudos randomizados, totalizando 60.917 indivíduos. Destes, aproximadamente, 17.000 eram mulheres, em tratamento por 3,2 a 10,4 anos, acompanhadas por 5 anos. A redução de risco para câncer de mama foi de 0,93 a 1,65 (IC 95% 0,59 – 4,52), não conferindo à estatina efeito protetor para câncer de mama.⁽¹¹⁾

Informações e conceitos relacionados a lipídios, lipoproteínas e suas vias metabólicas são amplamente referidos na literatura.^(12,13) O colesterol e os fosfolipídios são essenciais para a estrutura das membranas celulares. O colesterol, através de vias enzimáticas, são convertidos em pregnenolona, 17-OH-pregnenolona, desidroepiandrosterona, androstenediona, e por ação da enzima aromatase é convertido em estrona e por fim em estradiol, relacionando a dislipidemia com o nível elevado de estradiol.^(1,6,10)

Os ácidos graxos esterificados na forma de TG são um combustível metabólico importante e o mais eficiente estoque de energia. Os principais locais de metabolismo dos ácidos graxos são o fígado e os músculos, sendo o tecido adiposo o principal local de armazenamento.⁽¹³⁾ Nesse contexto, destacam-se as lipoproteínas responsáveis pelo transporte de lipídios endógenos e exógenos no organismo, que apresentam-se de vários tamanhos e densidades no plasma sanguíneo. São esféricas e possuem em sua parte central lipídios apolares (TG, e ésteres de colesterol), circundados por uma monocamada de lipídios anfipáticos (fosfolipídios e colesterol), à qual estão associadas moléculas de proteínas (apolipoproteínas). As lipoproteínas

possuem densidade característica, possibilitando sua divisão em classes. Nesse caso, a densidade é diretamente proporcional a quantidade de proteínas presentes na superfície da partícula e, inversamente proporcional a quantidade de lipídios apolares.⁽¹²⁾

Baseado na densidade e em outras propriedades físicas e funcionais, as lipoproteínas plasmáticas são classificadas em seis classes principais: quilomícrom (QM), com densidade menor que 0,95g/mL e diâmetro maior que 70nm; lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL = *very low density lipoprotein*) com densidade variando entre 0,95 e 1,006g/mL e diâmetro entre 25 e 70nm; lipoproteína de densidade intermediária (IDL = *intermediate density lipoprotein*), com densidade entre 1,006 e 1,019g/mL, e diâmetro entre 22 e 24nm; lipoproteína de baixa densidade (LDL = *low density lipoprotein*), que varia entre 1,019 e 1,063g/mL e diâmetro entre 19 e 23nm; lipoproteína de alta densidade (HDL = *high density lipoprotein*) com densidade entre 1,063 e 1,210 e tamanho entre 4 e 10 nm, e a lipoproteína (a) [Lp(a)], com densidade variando entre 1,040 e 1,130g/mL e diâmetro entre 25 e 30nm.⁽¹⁴⁾

O colesterol transportado pelas lipoproteínas origina-se dos alimentos ou de sua síntese principalmente pelo fígado. Os lipídios da dieta ganham a circulação sanguínea sob a forma de QM, sintetizado no intestino. Nos tecidos extra-hepáticos, TG componente principal de QM, sofre ação da lipase lipoprotéica (LLP) resultando em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. Os remanescentes de QM, ricos em colesterol, são retirados da circulação pelo fígado. Em situação pós-prandial, o fígado sintetiza ativamente TG e colesterol, que se somam aos provenientes de QM. As moléculas de TG e colesterol que

excedem as necessidades dos hepatócitos são utilizadas para síntese de VLDL. Na medida em que VLDL é liberada na corrente sanguínea e alcança os capilares que irrigam tecidos extra-hepáticos, moléculas de TG sofrem ação de LLP. Desse processo, resultam as IDL enriquecidas de colesterol, sendo que uma fração delas retorna ao fígado e o restante origina LDL, lipoproteína plasmática com o maior teor de colesterol. Assim, as LDL constituem o principal veículo de colesterol no sangue. Os tecidos (exceto fígado e intestino) obtêm a maior parte de seu colesterol exógeno a partir da endocitose de LDL.⁽¹⁵⁾

As partículas de HDL ao serem sintetizadas no fígado e intestino, em sua forma discóide, são chamadas de HDL nascentes e apresentam teor baixo de colesterol. Efetuam a remoção de colesterol dos tecidos via receptores específicos da apo A-1 na membrana celular, processo reconhecido como transporte reverso do colesterol. É mantido um gradiente de concentração, pela atividade da LCAT (lecitina colesterol aciltransferase), o que permite a esterificação do colesterol e sua deposição no núcleo da HDL, que é convertida a HDL2. A HDL enriquecida em colesterol, HDL madura, pode ser absorvida pelo fígado, onde o colesterol transforma-se também em sais biliares que, são então, excretados. Adicionalmente, a HDL na circulação transfere éster de colesterol para remanescentes de QM, além de VLDL, IDL, ou LDL via uma proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).⁽¹⁶⁾

A obesidade e baixos níveis de HDLc, que fazem parte da síndrome metabólica bem como a hipertensão arterial, hiperglicemia, e hipertrigliceridemia, que tem sido relacionada a doença cardiovascular e câncer

de mama. Um estudo em 288.834 mulheres, com média de idade de 44 anos, em acompanhamento de 11 anos, mostrou 4.862 casos de câncer de mama. Nesse caso, destacaram-se como fatores de risco, principalmente naquelas com mais de 60 anos, obesidade (razão de risco de 0,70 e 1,21, respectivamente), e níveis alterados de TG (razão de risco de 0,65 e 1,26, respectivamente), indicando a síndrome metabólica como um fator de risco importante para câncer de mama, em mulheres com mais de 60 anos.⁽¹⁷⁾

1.3 Perfil Hormonal

Os hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) são produzidos no lobo anterior da hipófise, em resposta ao fator liberador de gonadotrofinas (Gn-RH) secretado pelo hipotálamo. O LH é uma glicoproteína com peso molecular aproximadamente de 30.000 daltons, e composto por duas cadeias de aminoácidos associadas de forma não covalente, denominada alfa e beta. A cadeia alfa é semelhante a encontrada no hormônio FSH.⁽¹⁸⁾

O hipofuncionamento irreversível das células da granulosa e teca luteínica ovariana determina baixa produção de estradiol e estrona, alterações características da fase pós-menopausa. Com diminuição dos níveis hormonais ocorre ativação permanente do eixo hipotalâmico-hipofisário para liberação de LH e FSH caracterizando a pós-menopausa, com baixo nível de estradiol e estrona, e alto nível de LH e FSH.⁽¹⁸⁾

Desse modo, mulheres em pós-menopausa apresentam sintomas do climatério, podendo ser necessária a terapia hormonal. No estudo *Women's*

Health Initiative (WHI) avaliaram os benefícios da terapia hormonal, evidenciando-se aumento do risco de câncer de mama, pulmão e ovário. Nesse caso, deve-se considerar idade do início, duração, dose, e via de administração da terapia hormonal, na avaliação dos riscos desta abordagem terapêutica.^(5,19)

Na fase pós-menopausa as alterações hormonais podem relacionar-se com obesidade. Awatef et al.⁽²⁰⁾ detectaram que para valor de IMC maior que 30 kg/m² há concomitância de níveis elevados de hormônios estrona (35%) e estradiol (130%), comparado a IMC menor que 22 kg/m².⁽²⁰⁾ Destaca-se, nesse caso, pacientes com IMC elevado apresentam altas taxas de testosterona total e livre e por ação da enzima aromatase, permitindo a síntese de estradiol e estrona.⁽²¹⁾

Neste contexto, há relação entre IMC elevado e incidência de câncer de mama.⁽²²⁾ De fato, estudos demonstram que a obesidade é fator de risco para câncer de mama e endometrial, especialmente em mulheres na pós-menopausa.^(20,23) Ressalta-se a correlação entre persistência da obesidade e recorrência de câncer de mama e pior prognóstico na evolução da doença.⁽²⁴⁾

Reconhecidamente, o risco aumentado de câncer de mama na pós-menopausa correlaciona-se com obesidade e aumento do nível sérico de estradiol livre.⁽²⁵⁾ Mulheres com obesidade mostram concentrações elevadas do fator 1 de crescimento insulina *like*, que é importante promotor da proliferação celular e ativação da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e ativação da proteína quinase mitogênica (MAPK), via importante na carcinogênese do câncer de mama.⁽²⁶⁾

Desse modo, mulheres em pós-menopausa e portadoras de câncer de mama hormônio relacionado, com expressão imunohistoquímica positiva para receptores de estrógeno (RE) e/ou progesterona (RP) devem ser submetidas a anti-hormonioterapia. Incluem-se o inibidor de receptor de estrógeno, o citrato de tamoxifeno ou, ainda, inibidor da enzima aromatase, como anastrozol, letrozol ou exemestano, para coibir a conversão periférica dos andrógenos em estrógenos.⁽²⁷⁾ Na prática médica, o tamoxifeno é administrado para mulheres na pré e pós-menopausa, enquanto para aquelas na pós-menopausa pode-se prescrever também o inibidor de aromatase.^(21, 27)

1.4 Perfil Imunohistoquímico

A expressão de RE, RP, e HER-2 pode ser avaliada com aplicação de técnicas de imunohistoquímica. Esta técnica representa um conjunto de procedimentos que utilizam anticorpos (policlonais ou monoclonais) como reagentes de grande especificidade para a detecção de antígenos, marcando estruturas teciduais e celulares.⁽²⁸⁾

A técnica de imunohistoquímica permite detectar a presença de receptores hormonais, importantes na monitoração da evolução e da terapêutica em pacientes com neoplasias, incluindo câncer de mama. Ainda, permite identificar marcadores de diferenciação celular de neoplasias indiferenciadas, que a morfologia isolada não consegue caracterizar sua origem celular. Adicionalmente, detectam-se fatores de proliferação celular e angiogênese tumoral, oncogenes e proteínas associadas.⁽²⁸⁾

Os receptores de estrógeno e progesterona apresentam significado na prática clínica quando positivos em maior ou igual a 1% das células analisadas⁽⁴⁷⁾ A presença desses receptores é preditor de resposta ao tratamento de inibição hormonal em mulheres com câncer de mama hormônio-sensíveis, tornando-se um fator prognóstico favorável. Por outro lado, a ausência de expressão desses receptores nos tumores de mama significa que a inibição da produção hormonal não diminui a proliferação de células tumorais. Isso indica, portanto, a presença de clone de células tumorais hormônio independente, e denota um prognóstico evolutivo pior.⁽³⁾

Nos tecidos normais de mama, pulmão, gástrico e outros órgãos, existem a presença de receptores de crescimento epidermal humano do subtipo HER-1, HER-2, HER-3 e HER-4; enquanto a hiperexpressão do receptor HER-2 no tecido tumoral mamário indica presença de clone celular com alta taxa de proliferação e invasibilidade, portanto um fator prognóstico desfavorável.⁽⁴⁸⁾ Atualmente, existe uma terapia com o trastuzumab, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor HER-2, consequentemente diminuindo, a atividade proliferativa. Já a ausência deste receptor, associada a presença de RE e ou RP, indica prognóstico favorável. Por outro lado, ausência de HER-2, e também dos receptores de estrógeno e progesterona, indica fator prognóstico desfavorável; isso determina limitação na abordagem terapêutica.^(3,28)

1.5 Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar a relação entre perfil lipídico e níveis hormonais, e sua influência na expressão de receptores imunohistoquímicos nos tumores de mama, em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal.

Objetivos Específicos

1. Avaliar a influência da terapia hormonal no perfil lipídico e hormonal em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa.
2. Caracterizar o perfil imunohistoquímico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal.
3. Avaliar a relação da expressão imunohistoquímica com perfil lipídico e hormonal em mulheres com ou sem terapia hormonal e câncer de mama na pós-menopausa.
4. Avaliar fatores de risco e prognóstico para câncer de mama na pós-menopausa, considerando o índice de massa corporal.
5. Avaliar a sobrevida global e livre de recidiva do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

Foram estudadas 50 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, atendidas em consultório privado entre 2004 e 2006, distribuídas em dois grupos de acordo com presença ou ausência do uso de terapia hormonal por período maior ou igual a 5 anos, sendo suspenso ao diagnóstico. Os antecedentes pessoais, hábitos de vida, e as comorbidades, em ambos os grupos são apresentados na Tabela 1 e Apêndices 1 e 2.

O diagnóstico de câncer de mama foi comprovado histologicamente, em linhagem celular ductal, lobular, ou medular, carcinoma invasivo ou *in situ*. Participaram deste estudo apenas mulheres, com no máximo, 30 dias do diagnóstico do câncer de mama. Todas foram submetidas a procedimentos cirúrgicos mamários, mastectomia ou setorectomia mamária. A terapia hormonal foi suspensa no momento do diagnóstico do câncer de mama.

O projeto referente a este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP – FAMERP – Processo N° 2015/2004 – Anexo 1). Todas as pacientes receberam esclarecimentos sobre este estudo e concordaram em participar mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 3).

Tabela 1: Perfil de mulheres com câncer de mama na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal, considerando antecedentes pessoais, hábitos de vida e comorbidades.

Característica	Com terapia hormonal		Sem terapia hormonal	
	Mín.	Máx.	Mín.	Máx.
Antecedentes				
Pessoais				
Idade (anos)	50	75	50	83
Menarca (anos)	10	15	9	13
Menopausa (anos)	30	58	28	60
Gestação	0	4	0	9
Parto	0	4	0	9
Aborto	0	3	0	0
	Número	%	Número	%
Aleitamento	13	52	12	48
HF positiva	18	72	14	56
Tabagismo	1	4	6	24
Etilismo	7	28	7	28
Hipertensão arterial	8	32	14	56
Diabetes mellitus	1	4	0	0
Histerectomia	8	32	7	28
TH com EC	22	88	0	0
TH com NOR	1	4	0	0
TH com MP	2	8	0	0

Mín. = valor mínimo; Máx. = valor máximo; HF= história familiar; TH = terapia hormonal; EC = estrógeno conjugado; NOR = noretisterona; MP = medroxiprogesterona

2.2 Métodos

2.2.1 Perfil lipídico

A análise do perfil lipídico foi realizada no período de até 30 dias do diagnóstico do câncer de mama em laboratório de análises clínicas de um hospital privado (Apêndice 4). Foram coletados 5mL de sangue venoso em

tubo seco, no jejum, de no mínimo 12 horas, para a dosagem dos níveis séricos de TG, CT, e HDLc, determinada por métodos colorimétricos enzimáticos (aparelho COBAS MIRA S). Os níveis de LDLc e VLDLc foram calculados pela fórmula de Friedewald, representada por: $LDLc \text{ (mg/dL)} = CT - (HDL + TG/5)$, empregada para níveis de TG inferiores a 400mg/dL.⁽³⁸⁾ Foram excluídos no cálculo de VLDLc e LDLc 1 paciente do grupo com TH, e 2 pacientes do grupo sem TH, devido aos níveis de TG maiores de 400mg/dL (Apêndice 4). Admitiram-se valores de referência para níveis séricos de lipídios, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (Quadro1).⁽²⁹⁾

Quadro 1. Valores de referência do perfil lipídico.

Lipídio	Valor de referência (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Recomendado
	≥ 200	Alterado
LDLc	< 130	Recomendado
	≥ 130	Alterado
HDLc	≥ 50	Recomendado
	< 50	Alterado
VLDLc	< 30	Recomendado
	≥ 30	Alterado
TG	< 150	Recomendado
	≥ 150	Alterado

CT = colesterol total; LDLc = fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDLc = fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade; VLDL= fração de colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa; TG = triglicérides.

Fonte: Sposito et al.⁽²⁹⁾

2.2.2 Perfil hormonal

Em todas as mulheres com e sem TH, foi realizado a avaliação do perfil hormonal (Apêndice 5) até 30 dias da suspensão da terapia hormonal, e foi realizada em laboratório de análises clínicas de um hospital privado. Após coleta de 5mL de sangue venoso em tubo seco, o soro foi separado por centrifugação e as amostras foram armazenadas entre 2 e 8°C até 48 horas, ou congeladas a 20°C negativos para períodos mais longos. O teste compreende a utilização de anticorpo monoclonal de camundongo anti-alfa- LH, FSH e estradiol para a imobilização da fase sólida e um anticorpo monoclonal de camundongo anti-beta-LH e estradiol na solução do conjugado enzimático. A amostra é adicionada e reage simultaneamente com os dois anticorpos, de modo que as moléculas de LH, FSH e estradiol ficam posicionadas entre os anticorpos da fase sólida e os do conjugado. Após incubação de 45 minutos em temperatura ambiente, a placa é lavada para remover os anticorpos marcadores não ligados. Adiciona-se em seguida a solução de 3, 3', 5, 5' tetrametilbenzidina (TMB – substrato), e a placa é incubada por 20 minutos, resultando em solução de cor azul. O desenvolvimento da cor azul é interrompido pela adição de HCl 1N (solução de bloqueio) e a cor amarela, resultante, é medida por espectrofotometria em 450 nm. A concentração de LH, FSH e estradiol é diretamente proporcional à intensidade da cor na amostra testada.⁽³⁰⁾

A dosagem do estradiol foi realizada pela tecnologia MEIA (enzima imunoensaio por micropartículas), que tem como princípio o uso de

micropartículas sensibilizadas com anticorpos sendo esta técnica utilizada para testes qualitativos e quantitativos. O uso de micropartículas como fase sólida aumenta a sensibilidade e a especificidade do método e diminui o tempo de incubação. Isto se deve ao número de sítios de ligações de um teste por micropartículas ser 4.000 a 10.000 vezes maior do que aquele por enzima imunoensaio tradicional.^(30,31)

Os valores esperados na fase pós-menopausa para FSH, LH e estradiol, são apresentados na Quadro 2.⁽³²⁾

Quadro 2. Valores de referências do perfil hormonal nos períodos de pré e pós-menopausa.

Hormônio	Valor	
	Pré-menopausa	Pós-menopausa
Estradiol (pg/mol)	> 40	0-40
FSH (UI/mL)	≤ 19	20-138
LH (UI/mL)	≥ 63 ou ≤ 14	15-62

FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.

Fonte: Howell et al.⁽³²⁾

2.2.3 Análise imunohistoquímica

A análise imunohistoquímica foi realizada no Laboratório de Patologia Bacchi Ltda. Botucatu, SP. Foram enviadas para análise amostras de tecido tumoral coletada na biópsia mamária, e fixadas em álcool ou formol. Este material histológico foi processado e incluído em bloco de parafina, seguindo-

se os procedimentos ora descritos, de acordo com o referido laboratório. Essa análise implica no uso de anticorpos primários monoclonais altamente específicos para os produtos pesquisados (marca Dako). Em todo material examinado foram executados procedimentos de exacerbação antigênica para melhor demonstração do antígeno pesquisado.

A análise do RE foi efetuada com anticorpo monoclonal 6F11 e o RP com anticorpo monoclonal 1A6, utilizando-se o método de recuperação antigênica com microondas (15 minutos- 650 W em tampão citrato) e revelação com avidina-biotina-peroxidase (ABC). O resultado é negativo quando revela-se em menos que 1% das células para RE ou RP, e positivo quando 1% ou mais das células apresentam positividade para RE ou RP (Quadro 3).⁽³³⁾

A análise de HER-2 (receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2) foi realizada pelo herceptest em material parafinado coletado na biópsia mamária. O procedimento incluiu a recuperação antigênica realizada em banho-maria a 98°C por 40 minutos em citrato, com adição do anticorpo policlonal de coelho da Dako (EUA), e análise de tecidos imunocorados para pesquisa de HER-2. O resultado é apresentado em escore 0: com ausência ou < 10% células com imunocoloração; escore 1: imunocoloração fraca em > 10% das células e parcialmente da membrana plasmática; escore 2: imunocoloração fraca a moderada em toda circunferência da membrana em > 10% das células; escore 3: positividade para HER-2, apresenta imunocoloração intensa em toda a circunferência da membrana em > 10% das células neoplásicas (Quadro 3).

O laudo emitido (Apêndice 4) explicita os anticorpos usados e apresenta o resultado documentado em microfotografias coloridas (Figura 1), ressaltando

a positividade ou não da reação, sua intensidade e localização no tecido e nas células neoplásicas.

Os escores 0 e 1 apresentam significado negativo clinicamente, o escore 3 é considerado positivo clinicamente, e os casos com escore 2 são enviados para realização do teste de FISH (hibridização *in situ* fluorescência) para confirmação.^(28,33) A técnica de FISH utiliza sondas de seqüências de DNA marcado com moléculas de fluoresceína dirigidas contra os segmentos de DNA que configuram genes. No caso do carcinoma de mama, a sonda é dirigida contra a seqüência do oncogene HER-2/neu, permitindo a amplificação gênica (Figura 1). Utilizou-se o Kit Inform, que considera como amplificado qualquer valor acima de quatro sinais por células do carcinoma de mama.⁽³⁴⁾

Quadro 3. Valores de referência para análise imunohistoquímica em relação a receptores de estrógeno, progesterona, HER-2, e FISH.

Referência	Positivo	Negativo
Receptor estrógeno	≥ 1% das células	< 1% das células
Receptor progesterona	≥ 1% das células	< 1% das células
HER-2	Score 3	Score 0 ou 1
FISH (avaliado apenas HER-2 – score 2)	Presença	Ausência

HER-2 = Receptor epidermal humano do tipo 2; FISH = hibridação *in situ* fluorescente

Fonte: Hammond et al.⁽⁴⁷⁾

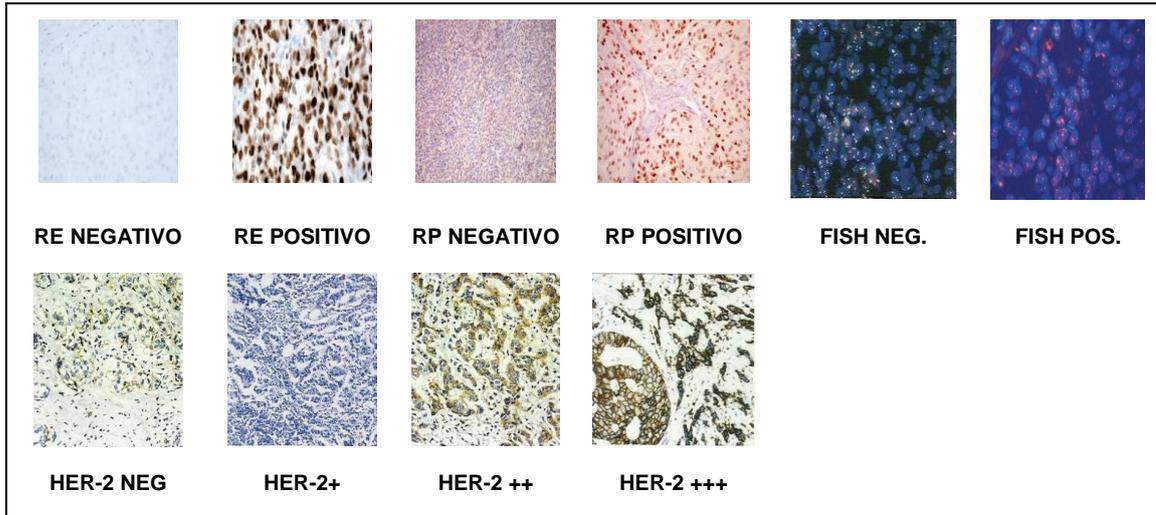


Figura 1: Foto representativa do estudo imunohistoquímico para receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) e fator epidermal humano do tipo 2 (HER-2). (Laboratório de Patologia Bacchi Ltda).

2.2.4 Análise de fatores de risco e prognóstico para câncer de mama

Neste estudo os fatores de risco (FR) avaliados, incluindo perfil lipídico e IMC, foram combinados considerando-se os subgrupos: FR0 = sem alteração no perfil lipídico e IMC; FR 1 = com elevação nos valores de CT, TG, ou LDLc, ou IMC elevado; FR 2 = com elevação nos níveis séricos de CT, LDLc ou TG, e IMC elevado. O Quadro 4 mostra a classificação utilizada na avaliação do IMC, durante o exame admissional das pacientes.

Quadro 4: Classificação do índice de massa corporal (IMC).

IMC	kg/m²
Normal	< 25
Sobrepeso	25 a 34,9
Obesidade graus 2 e 3	≥ 35

Fonte: Porter, et al.⁽²²⁾

Na avaliação dos fatores prognósticos (FP), considerou-se FP0 = pacientes com tumores com expressão imunohistoquímica: RE ou RP positivo e HER-2 negativo; FP1 = RE ou RP positivo e HER-2 positivo; FP 2 = RE e RP negativo associado com HER-2 positivo ou negativo.

2.2.5 Análise estatística

Para o estudo comparativo do perfil lipídico entre os grupos foi utilizado o teste de Mann Whitney, no caso de identificação de diferença nos grupos. A freqüência de níveis recomendados e alterados para perfil lipídico e hormonal e receptores hormonais foi analisada comparativamente entre os grupos pelo teste de Fisher ou qui-quadrado, assim como na combinação dos fatores de risco e naquela referente aos fatores prognósticos. A relação linear entre as variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A sobrevida livre de doença e sobrevida global das pacientes (Apêndice 6) foi analisada pela curva de Kaplan Meier, com nível de significância calculado pelo Qui-quadrado. Foi admitido nível de significância para valor $P < 0,05$.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1 Perfil Lipídico

A Figura 2 e a Tabela 2 apresentam valores para perfil lipídico. Notou-se em ambos os grupos níveis séricos alterados para CT (mediana = 215mg/dL; Figura 2), com 68% e 60% dos valores acima do limite de referência em pacientes com e sem terapia hormonal, respectivamente (Tabela 2). O mesmo ocorreu para LDLc (mediana = 134 e 138mg/dL, respectivamente), cujos níveis mostram-se aumentados em 64% das pacientes com terapia hormonal e 60% daquelas sem o tratamento. O grupo sem terapia hormonal destacou em relação a níveis alterados de HDLc (68%), VLDLc (72%) e TG (72%), cujos valores para mediana foram 45mg/dL; 36mg/dL; 180mg/dL, respectivamente, comparado ao grupo com terapia hormonal (48%, 51mg/dL; 48%, 28 mg/dL; 48%, 142mg/dL, respectivamente), com diferença significativa entre os grupos para valores de mediana de VLDLc e TG ($P=0,048$, para ambas variáveis; Figura 2).

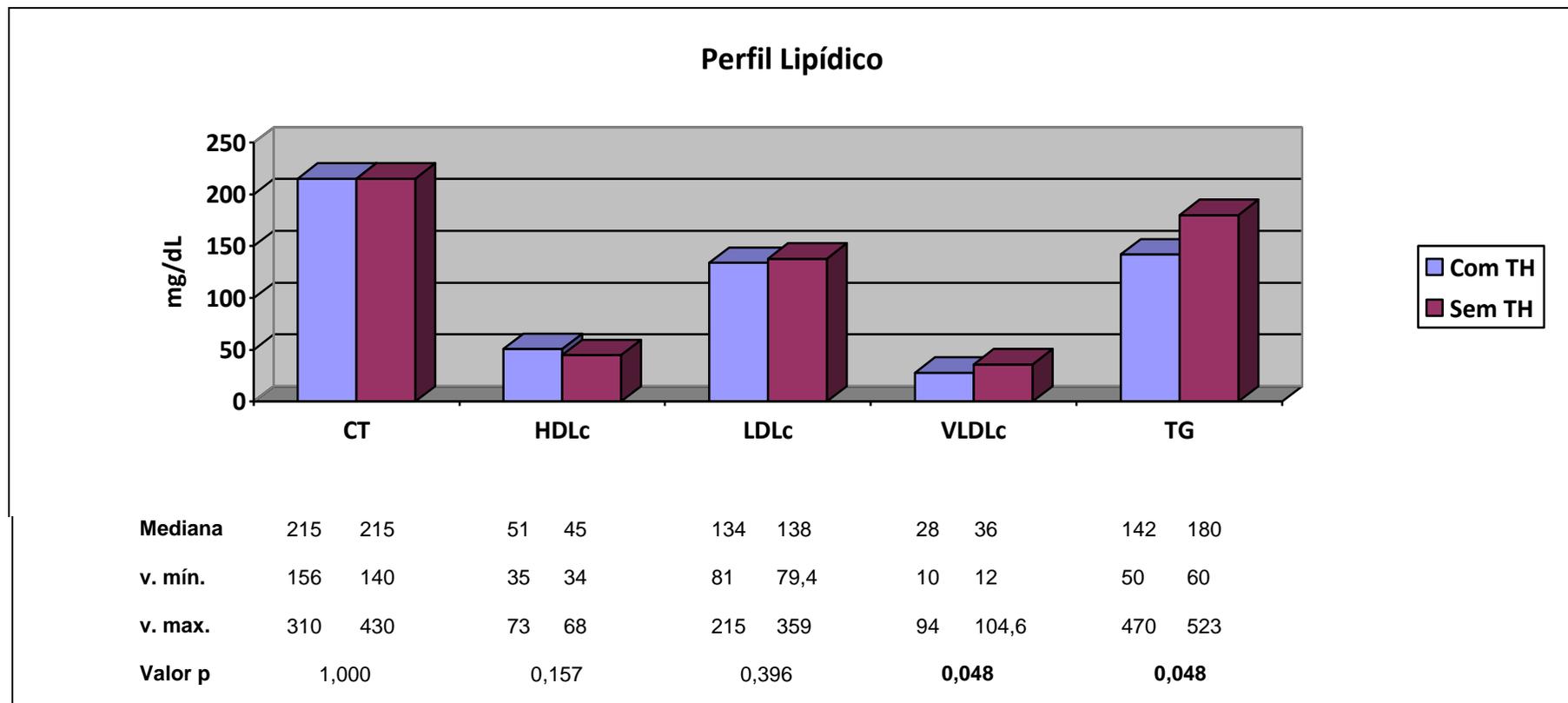


Figura 2: Distribuição dos valores de perfil lipídico em pacientes com câncer de mama com (n=25) ou sem (n=25) terapia hormonal (TH). CT = colesterol total; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicérides. Valor p calculado pelo teste de Mann Whitney com nível de significância para $P < 0,05$.

Tabela 2: Distribuição da frequência de pacientes portadoras de tumor de mama com (CTH) e sem (STH) uso de terapia hormonal, de acordo com perfil lipídico desejado e alterado.

Perfil Lipídico (mg/dL)	CTH (N=25)		STH (N=25)		Valor P
	Recomendado	Alterado	Recomendado	Alterado	
CT	< 200	≥ 200	< 200	≥ 200	0,769
N	8	17	10	15	
%	32	68	40	60	
HDL c	≥ 50	< 50	≥ 50	< 50	0,252
N	13	12	8	17	
%	52	48	32	68	
LDL c*	< 130	≥ 130	< 130	≥ 130	1,000
N	9	15	9	14	
%	36	63	39	61	
VLDL c*	< 30	≥ 30	< 30	≥ 30	0,145
N	13	11	7	16	
%	52	46	28	70	
TG	< 150	≥ 150	< 150	≥ 150	0,148
N	13	12	7	18	
%	52	48	28	72	

CT = Colesterol total; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicérides. Valor P calculado pelo teste quiquadrado, com nível de significância para $P < 0,05$. *grupo com TH n=24; sem TH n=23.

3.2 Perfil Lipídico e Receptores (RE, RP e HER-2)

A Tabela 3 apresenta a distribuição de pacientes com e sem terapia hormonal, em relação ao perfil imunohistoquímico, considerando RE, RP e HER-2. Com o predomínio da positividade de RE e RP e negatividade para HER-2 em ambos os grupos ($P>0,05$).

A distribuição de valores recomendados e alterados do perfil lipídico foi relacionada com frequência da presença e ausência de RE, RP, e HER-2, cujas análises comparativas, considerando os grupos com e sem terapia hormonal, são mostradas nas Tabelas 4 a 6. Destacaram-se nos grupos com e sem terapia hormonal, as frequências de RE positivo (Tabela 4), RP positivo (Tabela 5) e HER-2 negativo (Tabela 6), considerando tanto perfil lipídico recomendado como alterado, sem diferença significativa nas análises comparativas ($P>0,05$).

Tabela 3: Distribuição da positividade e negatividade, dos receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP), e receptor epidermal humano do tipo 2 (HER-2), em mulheres com câncer de mama, com ou sem terapia hormonal (TH).

Perfil Imunohistoquímico	COM TH		SEM TH		Valor P
	Número	%	Número	%	
RE positivo	21	84	19	76	0,725
RE negativo	4	16	6	24	
RP positivo	18	72	19	76	1,000
RP negativo	7	28	6	24	
HER-2 positivo	6	24	2	8	0,247
HER-2 negativo	19	76	23	92	

Tabela 4: Distribuição de freqüência da presença (RE positivo = RE+) ou ausência do receptor de estrógeno (RE negativo = RE-) no material da biópsia do tumor de mama, por imunohistoquímica, em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico.

Perfil Lipídico (mg/dL)		Recomendado					Alterado					Valor P	Valor P	Valor P		
		Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)		Valor P Abcd	Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)		Valor P efgh				Valor P aceg	Valor P bdfh
		RE+ (a)	RE- (b)	RE+ (c)	RE- (d)		RE+ (e)	RE- (f)	RE+ (g)	RE- (h)						
CT	N	8	0	9	1		13	4	10	5						
	%	32	0	36	4	1,000	52	16	40	20	0,699	0,700	1,000			
HDLc	N	10	3	7	1		11	1	12	5						
	%	40	12	28	4	1,000	44	4	48	20	0,354	0,538	1,191			
LDLc*	N	9	0	7	1		11	4	10	5						
	%	36	0	30	4	0,471	46	16	43	20	1,000	1,000	1,000			
VLDLc*	N	11	2	13	0		09	2	5	5						
	%	44	8	52	0	0,480	38	8	22	22	0,183	0,328	0,167			
TG	N	11	2	13	0		10	2	6	6						
	%	44	8	52	0	0,480	40	8	24	24	0,193	0,349	0,133			

CT= Colesterol total; LDLc= fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicérides. Valor P calculado pelo teste de Fisher, com nível de significância para $P < 0,05$. *grupo com TH n=24; sem TH n=23.

Tabela 5: Distribuição de freqüência da presença (RP positivo = RP+) ou ausência do receptor de progesterona (RP negativo = RP-) no material da biópsia do tumor de mama, por imunohistoquímica, em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico.

Perfil Lipídico (mg/dL)		Recomendado				Valor P Abcd	Alterado				Valor P efgh	Valor P aceg	Valor P bdfh
		Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)			Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)				
		RP+ (a)	RP- (b)	RP+ (c)	RP- (d)		RP+ (e)	RP- (f)	RP+ (g)	RP- (h)			
CT	N	6	2	8	2		12	5	11	4			
	%	24	8	32	8	1,000	48	20	44	16	1,000	0,737	1,000
HDLc	N	7	6	6	2		11	1	13	4			
	%	28	24	24	8	0,400	44	4	52	16	0,370	0,737	0,103
LDLc*	N	7	2	8	1		10	5	10	4			
	%	28	8	35	4	1,000	42	20	40	17	1,000	1,000	1,000
VLDLc*	N	8	5	6	1		9	2	12	4			
	%	32	20	24	4	0,354	38	8	50	17	1,000	0,500	0,242
TG	N	8	5	6	1		10	2	13	5			
	%	32	20	24	4	0,354	40	8	52	20	0,669	0,508	0,103

CT = Colesterol total; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicérides. Valor P calculado pelo teste de Fisher, com nível de significância para P < 0,05. *grupo com TH n=24; sem TH n=23.

Tabela 6: Distribuição de freqüência da presença (HER-2 positivo= HER+) ou ausência do receptor crescimento epidermal (HER-2 negativo=HER-) no material da biópsia do tumor de mama por imunohistoquímica em pacientes com ou sem terapia hormonal, correlacionado com perfil lipídico.

Perfil Lipídico (mg/dL)		Recomendado				Valor P Abcd	Alterado				Valor P efgh	Valor P aceg	Valor P bdfh
		Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)			Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)				
		HER+ (a)	HER- (b)	HER+ (c)	HER- (d)		HER+ (e)	HER- (f)	HER+ (g)	HER- (h)			
CT	N	1	7	1	9		5	12	1	14			
	%	4	28	4	36	1,000	20	48	4	56	0,178	1,000	0,667
HDLc	N	6	13	1	16		0	6	1	7			
	%	24	52	4	64	0,092	0	24	4	28	1,000	0,667	0,667
LDLc*	N	1	8	1	8		5	10	0	14			
	%	4	32	4	35	1,000	20	42	0	56	0,059	0,286	0,748
VLDLc*	N	3	10	2	5		3	8	0	16			
	%	12	40	8	20	1,000	12	33	0	70	0,056	0,464	0,059
TG	N	3	10	2	5		3	9	0	18			
	%	12	40	8	20	1,000	12	36	0	72	0,054	0,667	0,677

CT = Colesterol total; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicérides. Valor calculado pelo teste de Fisher, com nível de significância para P < 0,05. *grupo com TH n=24; sem TH n=23.

3.3 Perfil Hormonal

O perfil hormonal, considerando os níveis séricos de estradiol, FSH, e LH, e a freqüência dos valores equivalentes a pós-menopausa e pré-menopausa nos grupos com e sem terapia hormonal são apresentados na Figura 3 e Tabela 7.

O valor mediano da dosagem hormonal em pacientes com ou sem terapia hormonal foi compatível com a fase de menopausa, sem diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$; Figura 3). Ambos os grupos mostraram maior freqüência de níveis de estradiol e FSH nos limites de referência para a pós-menopausa, sem diferença significativa entre eles ($P > 0,05$; Tabela 7). No entanto, para LH, enquanto o grupo sem terapia hormonal mostrou valores (100%) nos limites de referência para pós-menopausa, naquele com terapia hormonal 28% das pacientes apresentaram níveis de LH correspondente aos valores de referência para a pré-menopausa ($P=0,010$; Tabela 7).

3.4 Perfil Hormonal e Receptores (RE, RP e HER-2)

As Tabelas 8 a 10 mostram a distribuição das pacientes com relação a valores de estradiol, FSH, LH nos limites de referência correspondentes aos períodos de pré e pós-menopausa, considerando presença ou ausência dos receptores RE, RP e HER-2, em análise comparativa entre os grupos com e sem terapia hormonal. Notou-se para estradiol ambos os grupos com valores

nos limites de referência para a pós-menopausa, tanto nas pacientes com RE positivo como naquelas RE negativo, sem diferença entre os grupos ($P=1,000$; Tabela 8). O mesmo ocorreu para RP (Tabela 9) e HER-2 (Tabela 10).

Com relação a FSH, todas as pacientes com RE positivo, tanto com ou sem terapia hormonal, mostraram valores compatíveis com a pós-menopausa, enquanto naquelas com RE negativo, sem terapia hormonal, 17% tinham valores nos limites de referência para pré-menopausa, embora sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,667$; Tabela 8), o mesmo ocorreu para RP (Tabela 9). Enquanto naquelas com HER-2 positivo, das duas pacientes sem terapia hormonal, uma apresentou valor de FSH referente a pós-menopausa e a outra para pré-menopausa, as demais mostraram valores de FSH compatíveis com a pós-menopausa (Tabela 10).

Para LH, todas as pacientes sem terapia hormonal, na presença ou ausência de RE, RP e HER-2, mostraram valores referentes a pós-menopausa, o mesmo ocorreu naquelas com RE positivo e com terapia hormonal. Por outro lado, valores de LH referentes a pré-menopausa foram observados em pacientes com terapia hormonal e RE negativo (50%; Tabela 8), RP positivo e RP negativo (17% e 43%, respectivamente; Tabela 9) e HER-2 positivo e HER-2 negativo (33% e 21%, respectivamente; Tabela 10).

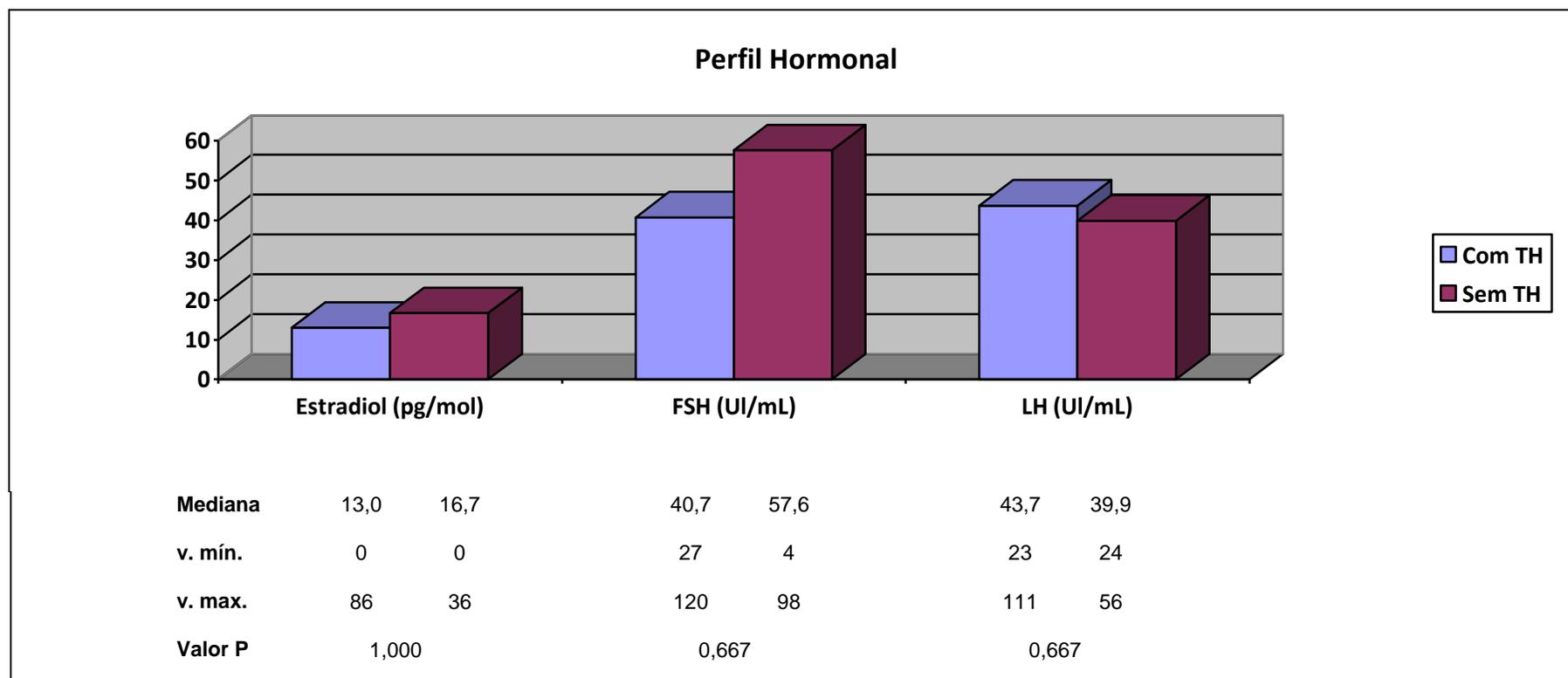


Figura 3: Distribuição dos valores de perfil hormonal em pacientes com câncer de mama com (n=25) ou sem (n=25) terapia hormonal (TH). FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante. Valor p calculado pelo teste de Mann Whitney com nível de significância para $P < 0,05$.

Tabela 7: Distribuição da freqüência do perfil hormonal de acordo com período de pré-menopausa e menopausa em pacientes portadoras de tumor de mama, com ou sem terapia hormonal (TH).

	Com TH (N=25)		Sem TH (N=25)		Valor P
	Pós-Menopausa	Pré-menopausa	Pós-Menopausa	Pré-menopausa	
Estradiol (pg/mol)					
	≤ 40	≥ 41	≤ 40	≥ 41	1,000
N	24	1	25	0	
%	96	4	100	0	
FSH (UI/mL)					
	20-138	≤ 19	20-138	≤ 19	1,000
N	25	0	24	1	
%	100	0	96	4	
LH (UI/mL)					
	15-62	≥ 63 ou ≤ 14	15-62	≥ 63 ou ≤ 14	0,010
N	18	7	25	0	
%	72	28	100	0	

FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante. O valor p calculado pelo teste de Fisher, com nível significância para $P < 0,05$

Tabela 8: Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de estrógeno (RE) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH).

	RE positivo				Valor P	RE negativo				Valor P	Valor P	Valor P
	Com TH (N=21)		Sem TH (N=19)			Com TH (N=4)		Sem TH (N=6)				
	Pós-Meno (a)	Pré-Meno (b)	Pós-Meno (c)	Pré-Meno (d)		Pós-Meno (e)	Pré-Meno (f)	Pós-Meno (g)	Pré-Meno (h)			
Estradiol	21	0	19	0	1,000	4	0	6	0	1,000	0,725	NA
%	100	0	100	0		100	0	100	0			
FSH	21	0	19	0	1,000	4	0	5	1	0,667	0,725	1,000
%	100	0	100	0		100	0	83	17			
LH	21	0	19	0	1,000	2	2	6	0	0,133	0,249	1,000
%	100	0	100	0		50	50	100	0			

Níveis de estradiol nas pacientes menopausadas ≤ 40 pg/mol, pré-menopausada > 41 pg/mol; níveis de FSH (hormônio folículo estimulante) nas pacientes menopausadas foi entre 20-138 UI/ml, nas pré-menopausadas ≤ 19 ul/ml; níveis de LH (hormônio luteinizante) nas pacientes menopausadas foi de 15-62 UI/ml, pré-menopausadas de ≥ 63 ou ≤ 14 UI/ml; NA - não alcançável. O valor P calculado pelo teste de Mann Whitney, com nível de significância para $P < 0,05$.

Tabela 9: Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de progesterona (RP) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH).

	RP positivo				Valor P	RP negativo				Valor P	Valor P	Valor P
	Com TH (N=18)		Sem TH (N=19)			Com TH (N=7)		Sem TH (N=6)				
	Pós-Meno (a)	Pré meno (b)	Pós Meno (c)	Pré Meno (d)		Pós Meno (e)	Pré meno (f)	Pós Meno (g)	Pré Meno (h)			
Estradiol	18	0	19	0	1,000	7	0	6	0	1,000	1,000	NA
%	100	0	100	0		100	0	100	0			
FSH	18	0	19	0	1,000	7	0	5	1	0,667	0,742	1,000
%	100	0	100	0		100	0	83	17			
LH	15	3	19	0	0,667	4	3	6	0	0,667	1,000	1,000
%	83	17	100	0		57	43	100	0			

Níveis de estradiol nas pacientes menopausadas ≤ 40 pg/mol, pré-menopausada > 41 pg/mol; níveis de FSH (hormônio folículo estimulante) nas pacientes menopausadas foi entre 20-138 UI/ml, nas pré-menopausadas ≤ 19 ul/ml; níveis de LH (hormônio luteinizante) nas pacientes menopausadas foi de 15-62 UI/ml, pré-menopausadas de ≥ 63 ou ≤ 14 UI/ml; NA – não alcançável. O valor P calculado pelo teste de Mann Whitney, com nível de significância para $P < 0,05$.

Tabela 10: Relação do perfil hormonal na presença ou ausência de receptor de crescimento epidermal humano do tipo 2 (HER-2) em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH).

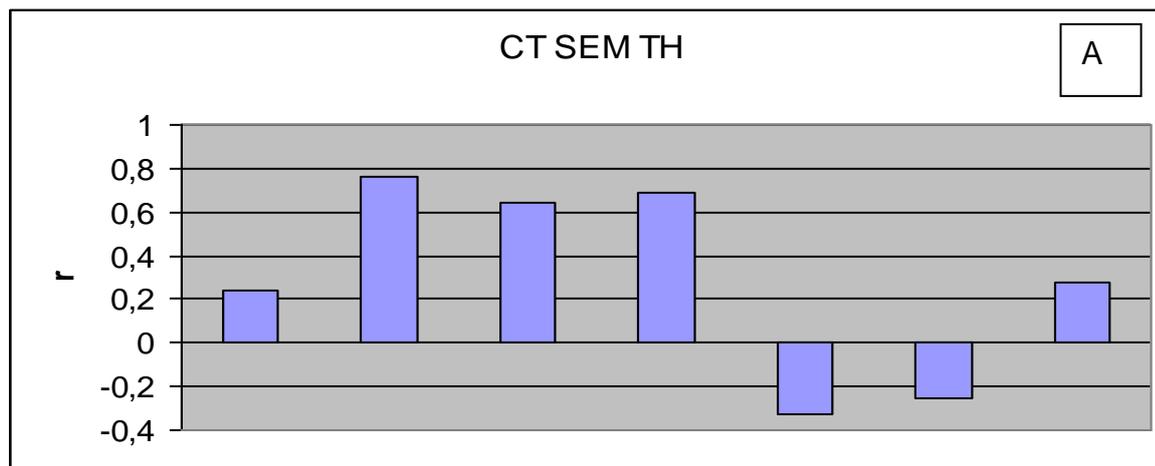
	HER positivo				Valor P abcd	HER negativo				Valor P efgh	Valor P aceg	Valor P bdfh
	Com TH (N=6)		Sem TH (N=2)			Com TH (N=19)		Sem TH (N=23)				
	Pós Meno (a)	Pré Meno (b)	Pós Meno (c)	Pré Meno (d)		Pós Meno (e)	Pré Meno (f)	Pós Meno (g)	Pré Meno (h)			
Estradiol	6	0	2	0	1,000	19	0	23	0	1,000	0,247	NA
%	100	0	100	0		100	0	100	0			
FSH	6	0	1	1	0,667	19	0	23	0	1,000	0,098	1,000
%	100	0	50	50		100	0	100	0			
LH	4	2	2	0	0,667	15	4	23	0	0,667	0,378	1,000
%	67	33	100	0		79	21	100	0			

Níveis de estradiol nas pacientes menopausadas ≤ 40 pg/mol, pré-menopausada > 41 pg/mol; níveis de FSH (hormônio folículo estimulante) nas pacientes menopausadas foi entre 20-138 UI/ml, nas pré-menopausadas ≤ 19 ul/ml; níveis de LH (hormônio luteinizante) nas pacientes menopausadas foi de 15-62 UI/ml, pré-menopausadas de ≥ 63 ou ≤ 14 UI/ml; NA – não alcançável. O valor P calculado pelo teste de Mann Whitney, com nível de significância para $P < 0,05$.

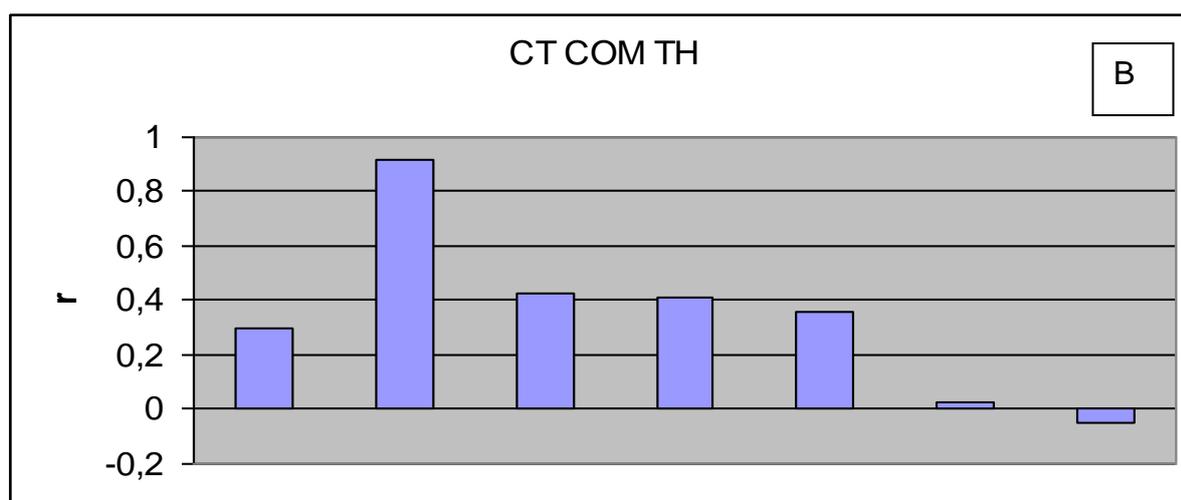
3.5 Correlação entre Perfil Lipídico e Hormonal

A Figura 4A e B mostra correlação positiva de CT com LDLc, VLDLc e TG tanto no grupo sem terapia hormonal ($r = 0,76; 0,64; 0,69$, respectivamente; $P < 0,01$; Figura 4A), como naquele com TH ($r = 0,92; 0,43; 0,41$, respectivamente; $P < 0,05$; Figura 4B). Níveis de HDLc apresentaram correlação negativa com LH apenas no grupo sem terapia hormonal ($r = -0,45$; $P = 0,023$; Figura 4C); enquanto LDLc mostrou correlação positiva com FSH, no grupo com terapia hormonal ($r = 0,41$; $P = 0,041$; Figura 4F). Níveis de TG e VLDLc mostraram correlação positiva nos grupos sem terapia hormonal ($r = 1,00$; $P < 0,001$; Figura 4G) e com terapia ($r = 0,93$; $P < 0,001$; Figura 4H).

A correlação entre variáveis referente ao perfil hormonal é mostrada na Figura 5. Observou-se FSH em correlação positiva com LH no grupo com terapia hormonal ($r = 0,40$; $P = 0,048$), mas em correlação negativa com estradiol naquelas pacientes sem tratamento ($r = -0,62$; $P = 0,001$).

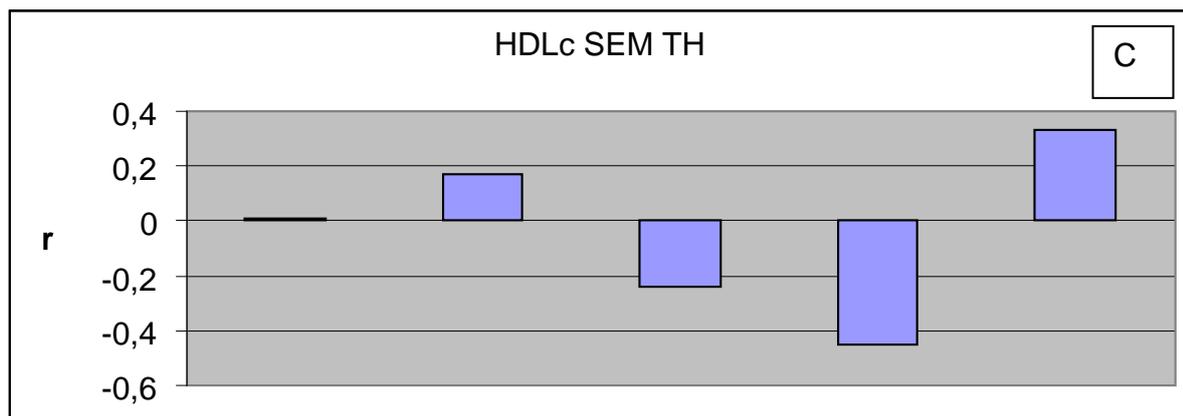


	HDLc	LDLc	VLDLc	TG	FSH	LH	Estradiol
R	0,24	0,76	0,64	0,69	- 0,33	- 0,25	0,28
Valor P	0,242	< 0,001	0,001	<0,001	0,104	0,229	0,172

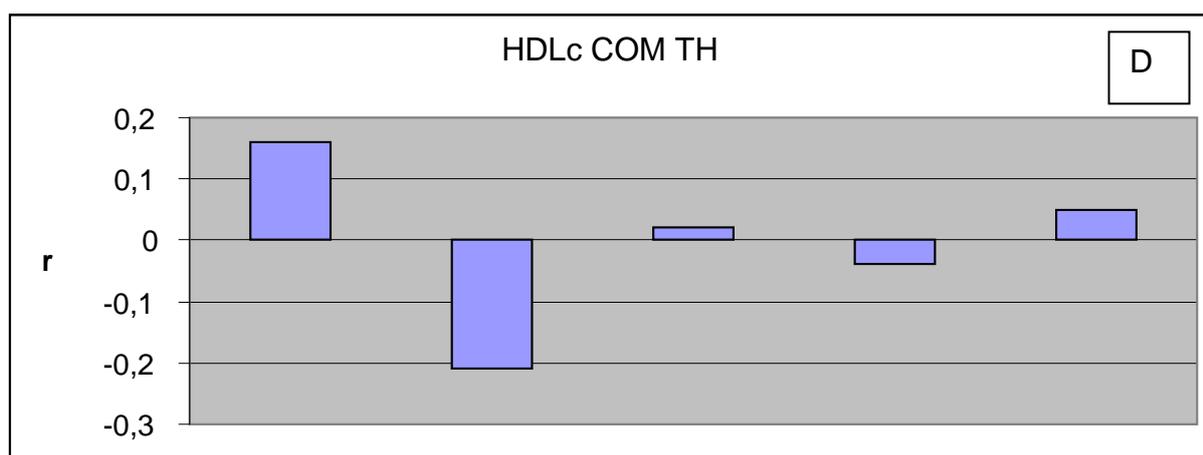


	HDLc	LDLc	VLDLc	TG	FSH	LH	Estradiol
R	0,30	0,92	0,43	0,41	0,36	0,03	- 0,05
Valor P	0,148	< 0,001	0,032	0,042	0,074	0,892	0,797

Figura 4A e B: Valores para correlação entre os níveis de CT com variáveis dentre as frações do perfil lipídico e perfil hormonal em: mulheres sem terapia hormonal (sem TH) e com terapia hormonal (com TH). CT = Colesterol total; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; TG = triglicerídeos; FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.

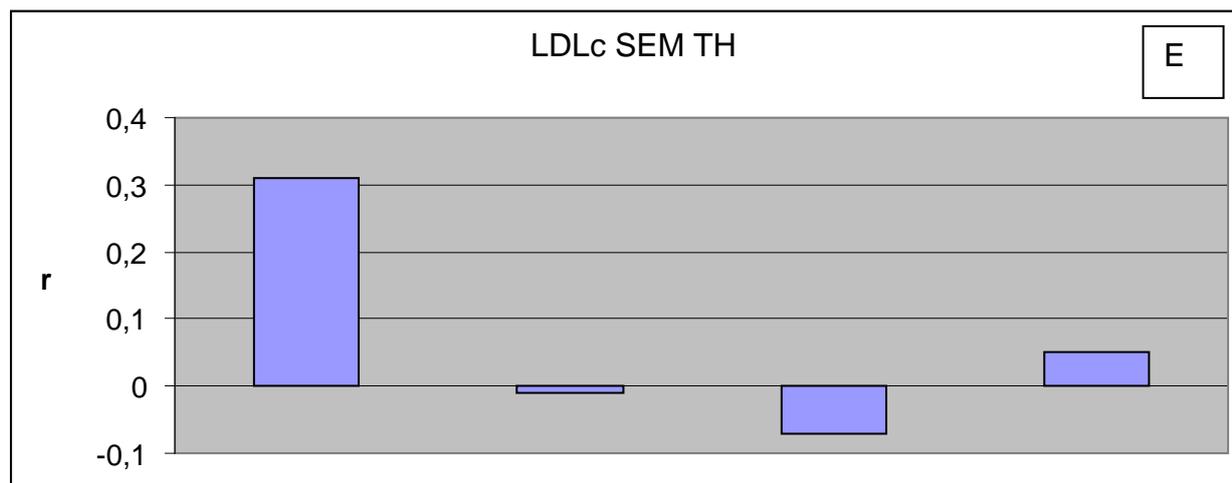


	LDLc	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
r	0,01	0,17	- 0,24	- 0,45	0,33
Valor P	0,972	0,422	0,239	0,023	0,107

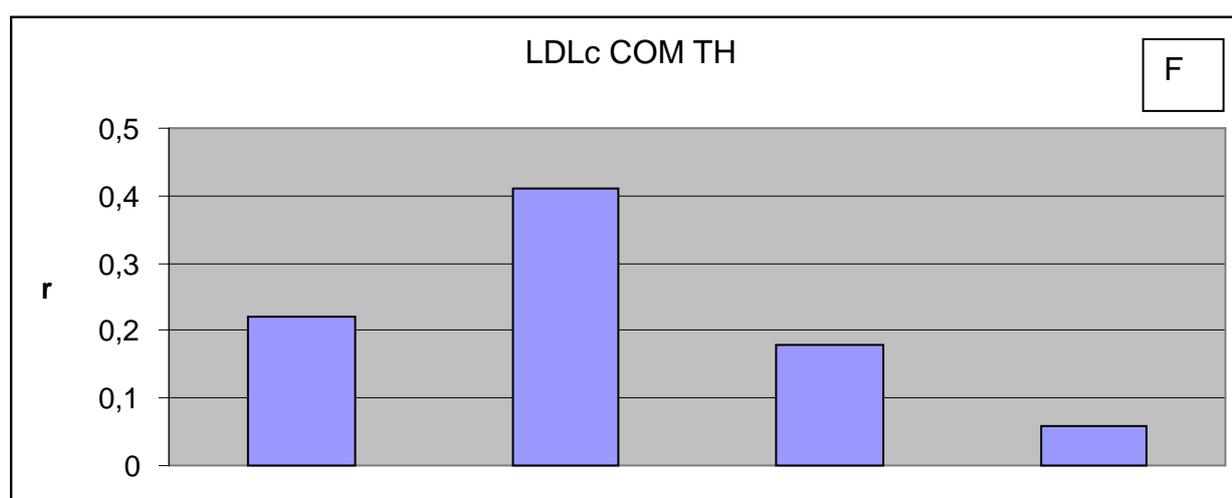


	LDLc	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
R	0,16	- 0,21	0,02	- 0,04	0,05
Valor P	0,441	0,315	0,941	0,855	0,794

Figura 4C e D: Valores para correlação entre os níveis de HDLc com variáveis dentre as frações do perfil lipídico e perfil hormonal em: mulheres sem terapia hormonal (sem TH) e com terapia hormonal (com TH). HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.

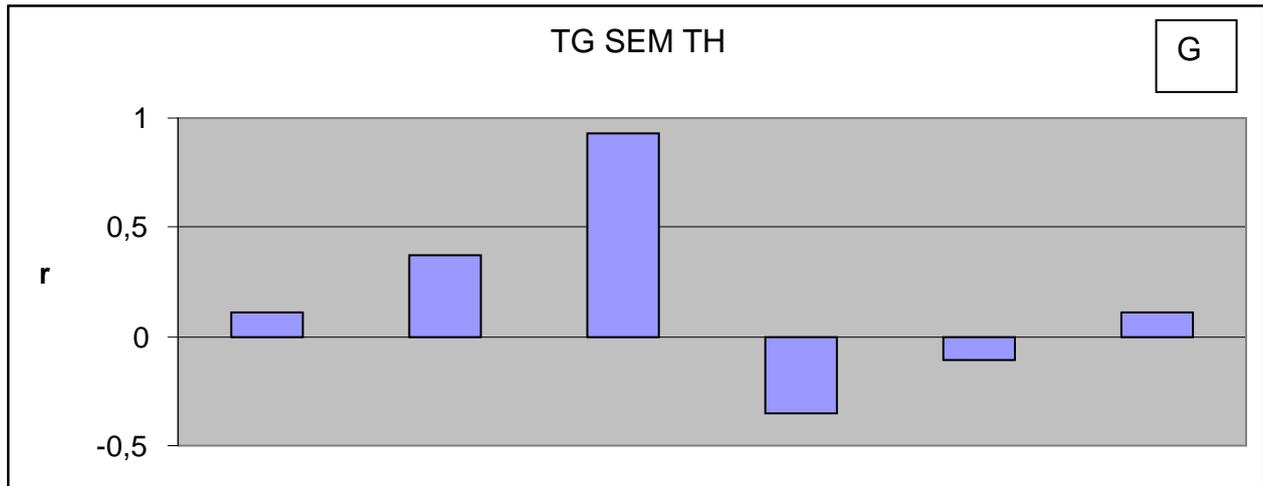


	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
R	0,31	- 0,01	- 0,07	0,05
Valor P	0,125	0,975	0,735	0,798

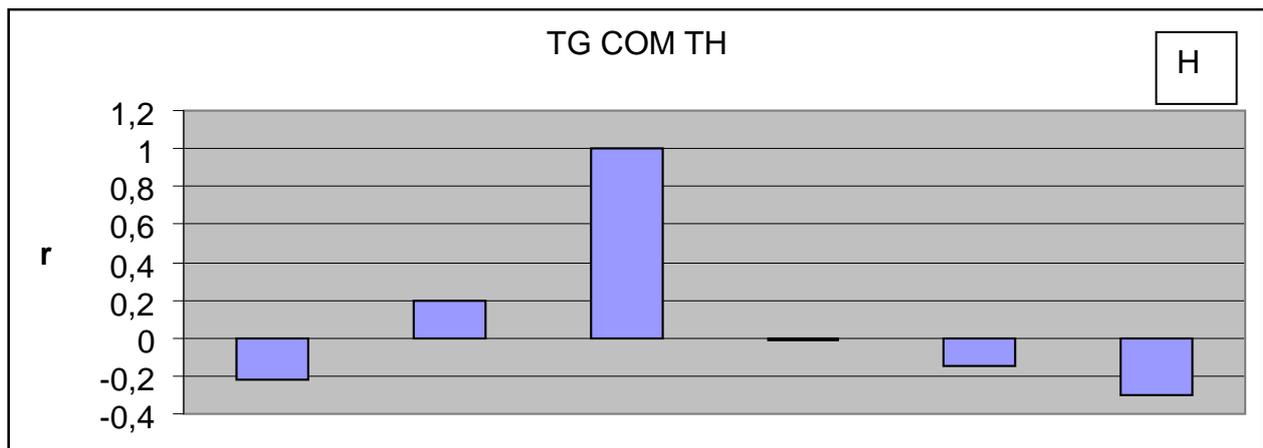


	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
R	0,22	0,41	0,18	0,06
Valor P	0,279	0,041	0,382	0,770

Figura 4E e F: Valores para correlação entre os níveis de LDLc com variáveis dentre as frações do perfil lipídico e perfil hormonal em: mulheres sem terapia hormonal (sem TH) e com terapia hormonal (com TH). LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.

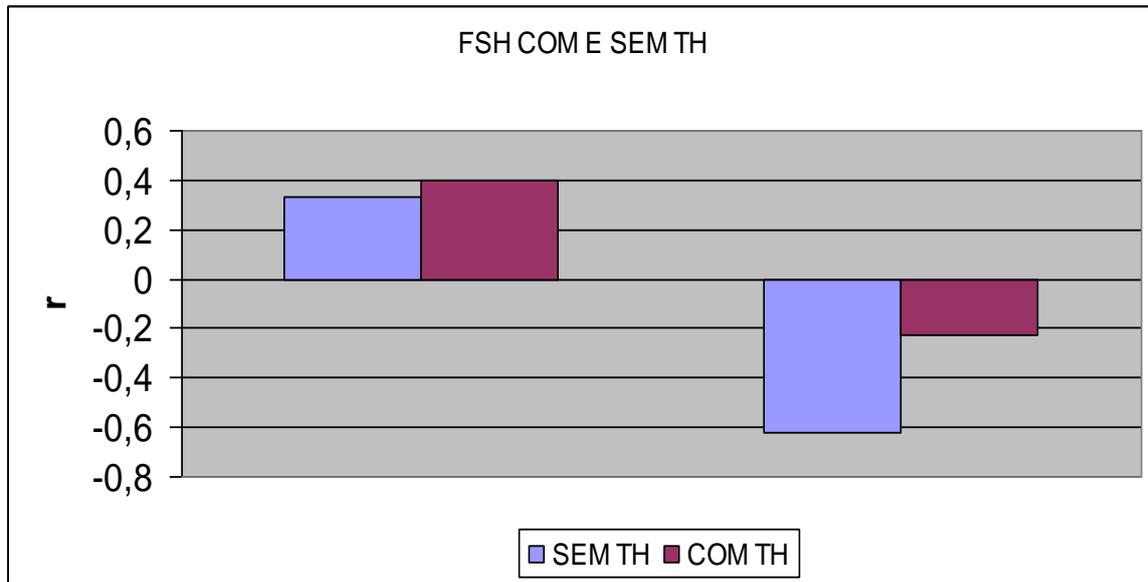


	HDLc	LDLc	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
R	0,11	0,37	0,93	-0,35	-0,11	0,11
Valor P	0,618	0,070	< 0,001	0,082	0,615	0,593



	HDLc	LDLc	VLDLc	FSH	LH	Estradiol
R	-0,22	0,20	1,00	-0,01	-0,15	-0,30
Valor P	0,297	0,331	< 0,001	0,979	0,481	0,151

Figura 4G e H: Valores para correlação entre os níveis de TG com variáveis dentre as frações do perfil lipídico e perfil hormonal em: mulheres sem terapia hormonal (sem TH) e com terapia hormonal (com TH). HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.



	LH		Estradiol	
R	0,33	0,40	- 0,62	- 0,23
Valor P	0,108	0,048	0,001	0,270

Figura 5: Valores para correlação entre os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e estradiol em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa sem ou com terapia hormonal (TH).

3.6 Fatores de Riscos e Prognósticos

A Tabela 11 mostra a distribuição das pacientes com ou sem terapia hormonal, de acordo com os valores do IMC. Destacou-se sobrepeso (IMC: 25-34,9 kg/m²) em ambos os grupos (56%; 64%, respectivamente; P=0,733). Além disso, 16% das pacientes, em ambos os grupos, apresentaram obesidade (IMC \geq 35,0 kg/m²).

Tabela 11: Distribuição do índice de massa corporal (IMC) considerando a faixa de normalidade (< 25 kg/m²), sobrepeso e obesidade grau 1 (25-34,9 kg/m²), obesidade grau 2 e 3 (\geq 35 kg/m²) em pacientes portadoras de câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH).

IMC (kg/m ²)	Com TH		Sem TH		Valor P
	N	%	N	%	
< 25	7	28	5	20	0,742
25 – 34,9	14	56	16	64	0,733
\geq 35,0	4	16	4	16	1,000
Total	25	100	25	100	

Valor p calculado pelo teste de Fisher, com nível de significância para P < 0,05

A avaliação de fatores de risco e prognóstico para câncer de mama nos grupos com e sem terapia hormonal é apresentada na Figura 6. Foram considerados fatores de risco valores alterados de perfil lipídico ou IMC, e fatores prognósticos satisfatórios a presença de RE e ou RP e ausência de HER-2. Para a presença de um fator de risco destacou-se o grupo com terapia hormonal (52%), comparado aquele sem tratamento (36%), enquanto dois fatores de risco foram observados principalmente no grupo sem terapia hormonal (60% versus 44%), embora sem diferença significativa entre os grupos ($P=0,393$; $P=0,396$, respectivamente). Em relação aos fatores prognósticos, 72% e 80% das pacientes com e sem terapia hormonal, respectivamente, não apresentaram fatores prognósticos negativos. Quanto a presença de um fator destacou-se o grupo com terapia (12%), e dois fatores aquele sem terapia hormonal (20%), embora sem diferença significativa entre os grupos ($P>0,05$).

3.7 Sobrevida Livre de Doença e Sobrevida Global

A análise de Kaplan Meier (Figura 7) mostrou que em 80 meses de seguimento permaneceram livres de recidiva da doença 82,7% das pacientes pertencentes ao grupo com terapia hormonal, comparado a 34,3% no grupo sem terapia hormonal (Figura 7A). Nesse período observou-se sobrevida global de 91,5% para o grupo com terapia e 84% naquele sem terapia hormonal (Figura 7B). Entretanto, em ambas as análises os grupos mostraram diferenças estatisticamente não significantes ($P=0,419$; $P=0,444$, respectivamente).

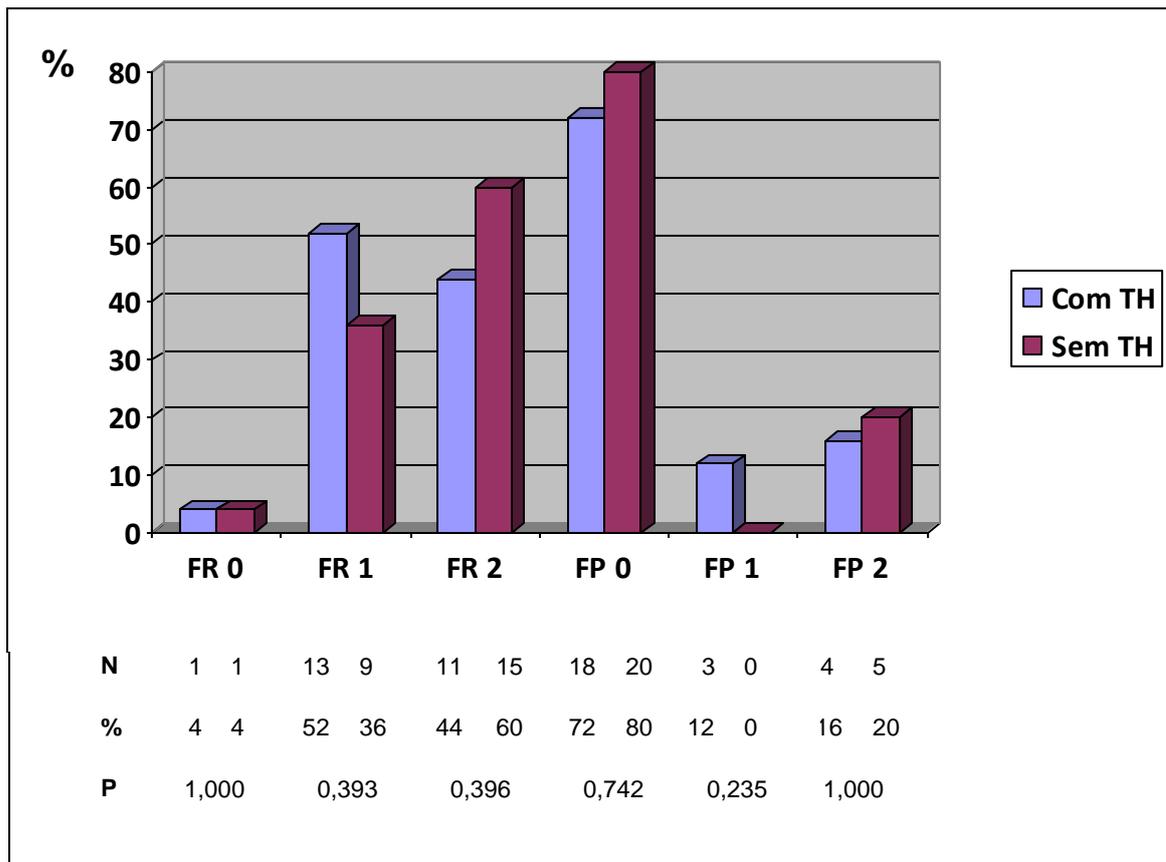


Figura 6: Fatores de risco (FR) e fatores prognóstico (FP) para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal (TH).

FR 0 - pacientes sem alteração do perfil lipídico, e com índice de massa corporal (IMC) normal; FR 1 - elevação de qualquer fração do perfil lipídico ou IMC elevado; FR 2 - elevação de qualquer fração do perfil lipídico e IMC elevado; FP 0 - pacientes com tumores com expressão imunohistoquímica: RE ou RP positivo e HER-2 negativo; FP 1 - RE ou RP positivo e HER-2 positivo; FP 2 - RE e RP negativo associado HER-2 positivo ou negativo. Valor P calculado pelo teste de Fisher, com nível de significância para $P < 0,05$.

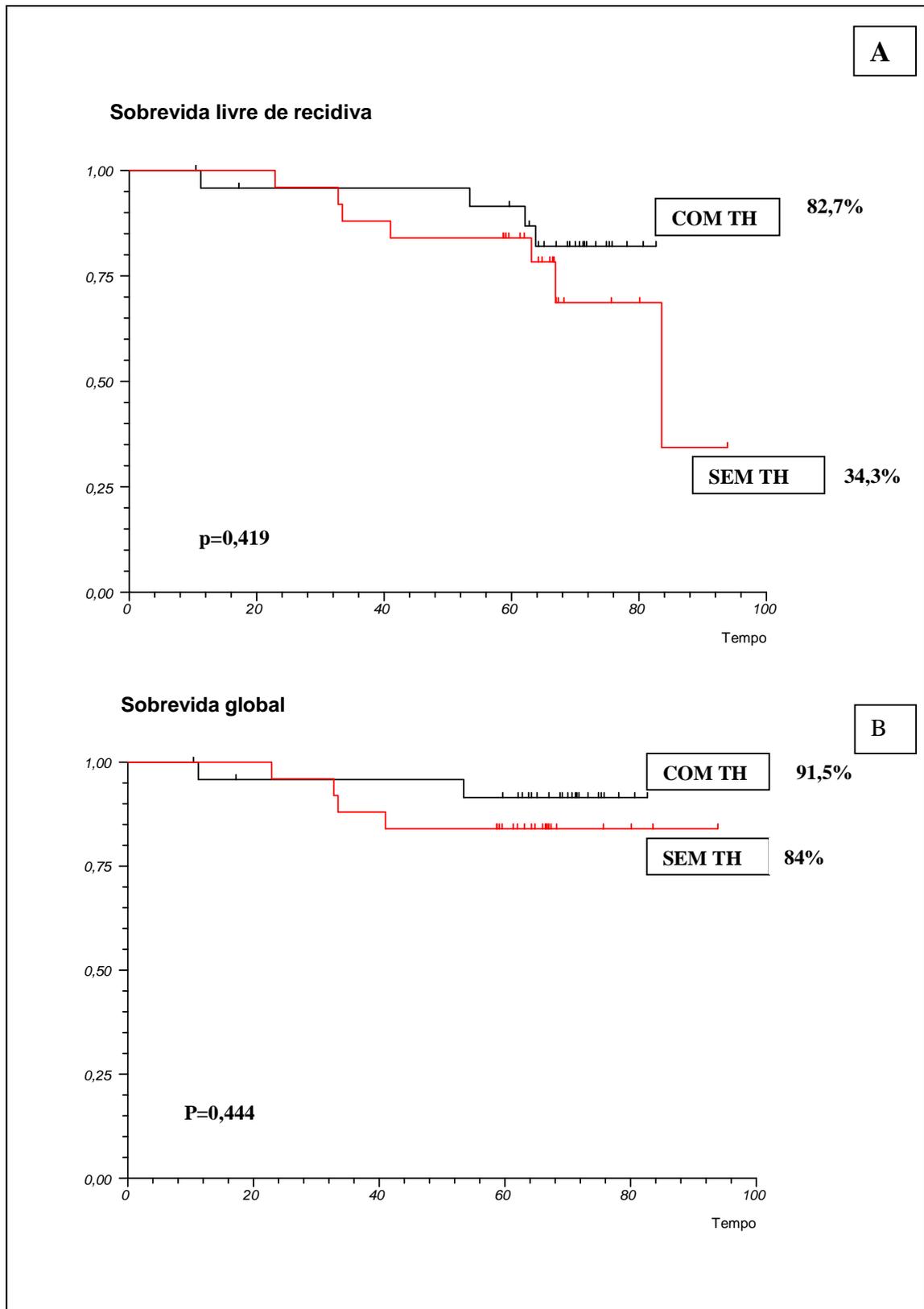


Figura 7: Curvas de Kaplan Meier mostrando valores para: A – sobrevida livre de recidiva do câncer de mama; B - sobrevida global do câncer de mama em mulheres menopausadas com ou sem terapia hormonal (TH).

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Neste estudo, as alterações no perfil lipídico em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa mostram-se semelhantes entre os grupos com e sem terapia hormonal para os níveis séricos de CT e LDLc. Enquanto os valores de HDLc, VLDLc e TG permaneceram nos limites de referência apenas no grupo com terapia hormonal. No entanto, os valores de mediana não diferenciaram os grupos, mesmo o grupo com terapia hormonal mostrando 52% das pacientes com valores recomendados de HDLc, comparado a 32% daquelas sem terapia hormonal. É possível que o aumento da casuística possa confirmar os benefícios da terapia hormonal no acréscimo dos níveis de HDLc, como demonstrado em outros estudos.⁽³⁵⁾ Embora sem alteração significativa nos níveis séricos de CT, LDLc e TG.^(4,36,37)

Evidenciou-se também no presente estudo, em ambos os grupos, a correlação positiva dos níveis séricos de CT com níveis de LDLc, VLDLc e TG, concordante com outros estudos, em mulheres na pós-menopausa.⁽⁴⁾ Destaca-se que a LDL é uma partícula rica em colesterol contribuindo, portanto, para a variação dos níveis de TG. Do mesmo modo, variações no nível de VLDL, podem influenciar o nível de CT pelo aumento do número de partículas de VLDL, reconhecidamente rica em TG.⁽³⁸⁾ Isso reforça também a correlação positiva entre TG e VLDL, observada em ambos os grupos.⁽³⁹⁾

Por outro lado, o grupo sem terapia hormonal mostrou correlação negativa entre HDLc e LH. Isso é previsível, pois no período de pós-

menopausa frequentemente ocorre redução nos níveis de HDLc, concomitante e independente do aumento de LH e FSH, decorrente do hipofuncionamento ovariano, que determina a diminuição no nível de estradiol ocasionando um retro-estímulo hormonal no eixo hipotálamo-hipofisário, liberando LH e FSH.⁽¹⁾ Em contrapartida, o grupo com terapia apresentou correlação positiva entre LDLc e FSH, corroborando a manutenção dos níveis de LDLc, geralmente mais elevados na pós-menopausa, mesmo com a terapia hormonal.⁽⁴⁾ A correlação positiva entre FSH e LH, e negativa para FSH e estradiol, evidenciada neste estudo, é esperada nas mulheres em pós-menopausa, quando ocorre fisiologicamente a diminuição do estradiol e o aumento dos níveis de FSH e LH.⁽¹⁾

Neste estudo, os valores séricos dosados após 30 dias da suspensão da terapia hormonal, a mediana para estradiol, FSH e LH corresponderam ao período de pós-menopausa nos grupos com e sem TH, ressaltando que 28% das mulheres no grupo com TH, o nível sérico de LH estava na faixa preconizada da pré-menopausa. A terapia hormonal não proporciona a reposição nos níveis séricos destes hormônios.^(1,40) Outros autores, afirmam que há influência no nível do estradiol, desaparecendo dentro de 7 a 12 dias após suspensão da terapia hormonal.⁽¹⁾ Para o nível de LH correspondente ao período de pré-menopausa apresenta-se com uma ampla faixa de referência, que pode justificar o achado deste estudo. O que deve ser confirmado em estudos com casuísticas mais numerosas e num período mais curto da suspensão da terapia hormonal.

A relação dos níveis de estradiol, FSH, e LH com a distribuição dos receptores imunohistoquímicos do câncer de mama não foi evidenciados em ambos os grupos. Destacou-se a predominância de RE e RP positivos, e HER-2 negativo nos grupos com e sem TH, corroborando com outros estudos.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

Mulheres com câncer de mama em pós-menopausa apresentam frequentemente expressão imunohistoquímica para RE e RP (75%), e raramente HER-2 em positividade (5%), sem influência do uso de terapia hormonal.^(42,43) Em contrapartida, evidenciaram-se mulheres com a doença na pré-menopausa com maior freqüência de RE e RP negativos e HER-2 positivo.⁽⁴¹⁾ Neste estudo, a expressão imunohistoquímica de RE, RP e HER-2 não mostrou diferença significativa entre os grupos, com a positividade de HER-2 em 8% no grupo sem TH e 24% naquele com TH. Adicionalmente, a expressão de receptores imunohistoquímicos na espécime tumoral, não mostrou relação com perfil lipídico sérico em ambos os grupos. Nesse contexto, tornam-se necessários estudos na investigação de fatores relacionados com a variação da expressão imunohistoquímica, além do estado menopausal.

Embora escassos na literatura consultada, os estudos relacionados com perfil lipídico e câncer de mama destacam entre os fatores de risco para a doença a dieta com alto teor de gordura poliinsaturada^(39,44) e obesidade.^(22,45) Ambos os fatores refletem no perfil lipídico na pré e pós-menopausa, independente da presença de câncer de mama,⁽³⁷⁾ e da terapia hormonal.⁽¹⁹⁾ De fato, neste estudo, valores alterados de IMC e perfil lipídico sérico foram semelhantes entre os grupos com e sem terapia hormonal.

Fatores prognósticos para câncer de mama são estabelecidos na literatura incluindo idade, função hormonal ovariana, tamanho tumoral, receptores estrógeno, progesterona, HER-2 e envolvimento tumoral em linfonodo axilar.⁽³⁾ Neste trabalho foi analisado apenas o perfil imunohistoquímico, destacando-se perfil favorável para diagnóstico da doença em 72% das pacientes com terapia hormonal e 80% daquelas sem TH, confirmando que as mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, independente da terapia hormonal, apresentam frequentemente perfil imunohistoquímico com fatores prognósticos favoráveis.^(3,46) Isso refletiu, no presente estudo, em sobrevida global semelhante para o grupo com terapia hormonal (91,5%) e naquele sem terapia hormonal (84%), ao longo de 80 meses.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

São apresentadas, a seguir, as conclusões pertinentes a este estudo em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa.

1. A terapia hormonal parece conferir benefícios, tendo em vista a redução dos níveis séricos de TG e VLDLc, e ainda, de LH para níveis equivalentes a pré-menopausa.
2. A terapia hormonal não influencia a expressão dos receptores de estrógeno, progesterona, e receptor epidermal humano do tipo 2 por imunohistoquímica no tecido tumoral de mama.
3. O perfil lipídico e hormonal não influencia a expressão imunohistoquímica dos receptores de estrógeno, progesterona e receptor epidermal humano do tipo 2, independente da terapia hormonal.
4. Valores elevados de IMC parecem não influenciar a expressão imunohistoquímica de receptores, avaliados como fator prognóstico no câncer de mama.
5. A sobrevida global e livre de recidiva tumoral são indiferentes a terapia hormonal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinotti JA, Barros ACSD. Ginecologia Moderna. Rio de Janeiro, Ed. Revinter; 2004.
2. Aguillar V, Bauab S, Maranhão N. Mama - diagnóstico por imagem. 1ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Revinter; 2009.
3. Barros ACSD, Buzaid AC eds. Cancer de mama: tratamento multidisciplinar. Dendrix Edição e Design. 2007.
4. Murano T, Izumi S, Kika G, Haque SF, Okuwaki S, Mori A, et al. Impact of menopause on lipid and bone metabolism and effect of hormone replacement therapy. *Tokai J Exp Clin Med*. 2003;28(3):109-19.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
6. Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(2):120-5.
7. Oliveira V, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(6):453-9.
8. Girard-Mauduit S. The lipid triad, or how to reduce residual cardiovascular risk? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(2):89-94.
9. Leiter LA, Lundman P, Silva PM, Drexel H, Jünger C, Gitt AK; et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28(11):1343-51.
10. Clendening JW, Penn LZ. Targeting tumor cell metabolism with statins. *Oncogene* [abstract]. 2012.
11. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras, NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8606–12.
12. Goedeke L, Fernández-Hernando C. Regulation of cholesterol homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(6):915-30.

13. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 6):498-515.
14. Gordon BR, Stein E, Jones P, Illingworth DR. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol.* 1994;74(11):1109-12.
15. Saggini A, Anogeianaki A, Angelucci D, Cianchetti E, D'Alessandro M, Maccauro G, et al. Cholesterol and vitamins: revisited study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(4):505-15.
16. Höckerstedt A, Tikkanen MJ, Jauhiainen M. LCAT facilitates transacylation of 17 beta-estradiol in the presence of HDL3 subfraction. *J Lipid Res.* 2002;43(3):392-7.
17. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, et al. Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Breast Cancer Risk by Menopausal Status, Body Mass Index, and Hormonal Receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:508-15.
18. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(4):296–305.
19. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):255-64.
20. Awatef M, Olfa G, Kacem M, Sami L, Makram H, Slim BA. Association between body mass index and risk of breast cancer in Tunisian women. *Ann Saudi Med.* 2011;31(4):393–7.
21. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(12):1135-41.
22. Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(3):327-32.
23. Brooks JD, John EM, Mellemkjær L, Reiner AS, Malone KE, Lynch CF, et al. Body mass index and risk of second primary breast cancer: the WECARE Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):571-80.
24. Lu Y, Ma H, Malone KE, Norman SA, Sullivan-Halley J, Strom BL, et al. Obesity and survival among black women and white women 35 to 64 years of age at diagnosis with invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3358–65.

-
25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *British J of Cancer* 2011;105(5):709–22.
26. Sung MK, Yeon JY, Park SY, Park JH, Choi MS. Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1229:61-8.
27. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thurlimann BB, Mouridsen H, Mauriac L, et al: Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. *J Clin Oncol.* 2011;29:1117-24.
28. Nunes CB, Rocha RM, Gouvêa AP, Tafuri LSA, Marinho VFZ, Rezende MA, et al. Concordância interobservador na interpretação imuno-histoquímica da superexpressão do Her2 detectada por cinco diferentes anticorpos em *array* de carcinomas mamários. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;(43)5:373-9.
29. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(suppl.1).
30. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-92.
31. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2006;295(14):1647-57.
32. Howell A, Evans GD. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2011;188:115-24.
33. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA.* 2004;291(16):1972-7.
34. Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A, et al. Current perspectives on HER2 testing: a review of national testing guidelines. *Mod Pathol.* 2003;16(2):173-82.

-
35. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(1):41-8.
36. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538-54.
37. Figueiredo Neto JA, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa FF, Costa GRC, Nina VJS, et al. Metabolic Syndrome and Menopause: Cross-Sectional Study in Gynecology Clinic. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(3):339-45.
38. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica de Lehninger.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
39. Cibeira GH, Guaragna RM. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Rev Nutr.* 2006;19(1):65-75.
40. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy Scientific Review. *JAMA.* 2002;288(7):872-81.
41. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.
42. Wang N, Wang B, Wang Y, Hu J. Estrogen receptor positive operable breast cancer: does menopausal status impact on HER2 and progesterone receptor status? *Breast.* 2011;20(6):519-24.
43. Pourzand A, Fakhree MBA, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone Receptor Status in Breast Cancer and its Relation to Age and Other Prognostic Factors. *Breast Cancer (Auckl).* 2011;5:87-92.
44. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(7):1259-70.
45. Brewster AM, Etzel C, Zhou R, Wong Y, Edge S, Blayney DW, et al. The impact of obesity on receipt of adjuvant chemotherapy for breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) centers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):897-904.

46. 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.

47. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, et al. American Society of clinical oncology/ College of American Pathologists. Guideline recommendations for immunohistochemical. *Journal of clinical oncology.* 2010; 28(16):2784-3543.

48. Ferreira CG, Rocha JC. *Oncologia Molecular.* Rio de Janeiro, Ed. Atheneu; 2004.

APÊNDICE 1. Antecedentes pessoais em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa com ou sem terapia hormonal (TH), com estrógeno conjugado (EC), noretinodrel (NOR) ou medroxiprogesterona (MP)

TH	PACIENTE	IDADE (ANOS)	MENARCA (ANOS)	MENOPAUSA (ANOS)	GESTA	PARTO	ABORTO
TH	LFR	61	11	48	2	2	0
EC	MRCA	64	10	42	4	1	3
EC	MPBT	58	11	49	4	3	1
EC	MICK	64	11	42	4	3	1
EC	EAM	50	14	30	0	0	0
EC	DSS	64	12	51	2	2	0
EC	GPL	66	14	49	4	4	0
EC	ENA	58	11	38	3	2	1
MP	MHOC	67	12	46	2	2	0
EC	EJA	66	14	46	2	2	0
EC	ALA	75	13	52	2	2	0
NOR	CCF	70	15	45	3	2	1
EC	VLACP	54	10	37	2	0	2
EC	LPC	67	12	58	3	3	0
EC	AMGR	66	12	50	4	4	0
EC	AIFC	58	14	46	2	2	0
EC	AKM	66	13	48	2	2	0
EC	MRC	51	12	37	3	3	0
EC	LBPN	57	11	42	4	4	0
EC	MFG	65	12	55	4	3	1
EC	AF	61	13	50	1	1	0
EC	HMPP	56	13	51	1	1	0
MP	JTV	73	14	40	3	2	1
EC	ASC	72	12	49	2	2	0
EC	MADQ	57	14	54	2	2	0
TH	PACIENTES	IDADE (ANOS)	MENARCA (ANOS)	MENOPAUSA (ANOS)	GESTA	PARTO	ABORTO
SEM	APS	51	9	43	0	0	0
SEM	DCC	80	14	52	4	4	0
SEM	NZG	60	13	42	3	3	0
SEM	NASJ	51	13	49	3	2	1
SEM	ADOA	65	14	50	4	4	0
SEM	DFR	62	13	52	4	2	2
SEM	MSP	76	15	60	7	6	1
SEM	AJN	59	14	51	2	2	0
SEM	OV	52	12	46	3	3	0
SEM	MLRG	72	12	47	6	5	1
SEM	CMSF	57	12	49	0	0	0
SEM	MY	62	10	50	4	3	1
SEM	MGGL	50	13	28	3	3	0
SEM	MNMFL	58	14	48	1	0	1
SEM	CAM	53	12	48	0	0	0
SEM	MATG	57	11	39	0	0	0
SEM	LFG	83	18	48	9	9	0
SEM	LAF	64	11	48	5	5	0
SEM	SCC	59	14	47	0	0	0
SEM	ECG	50	12	47	3	3	0
SEM	NDG	74	13	51	5	5	0
SEM	MCPG	57	13	44	3	3	0
SEM	MLFT	69	14	50	6	1	5
SEM	IFP	61	12	40	1	1	0
SEM	EAOP	71	13	50	5	5	0

APÊNDICE 2. Hábitos de vida em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH). HTA = Histerectomia; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes melito; HF = história familiar; Aleit= aleitamento.

TH	ALEIT.	TABAGISMO	ETILISMO	HTA	HAS	DM	H.F.
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
COM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
COM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM
COM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
COM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
COM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
COM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
TH	ALEIT.	TABAGISMO	ETILISMO	HTA	HAS	DM	H.F..
SEM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SEM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO
SEM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
SEM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NAÕ	NÃO	NÃO	NÃO
SEM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SEM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
SEM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
SEM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
SEM	0	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
SEM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SEM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
SEM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
SEM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
SEM	NÃO	NÃO	NÃO	NAO	SIM	NÃO	SIM

APÊNDICE 3. Termo de consentimento livre e esclarecido.

O câncer de mama constitui uma doença de importância epidemiológica, devido sua elevada incidência, apresentando múltiplos fatores de riscos, como dietéticos, hormonal, familiar, e outros. Alguns fatores de riscos poderiam ser controlados a partir do maior conhecimento do mecanismo de ação e etapas de desenvolvimento da doença. Assim sendo, a determinação do perfil lipídico e sua correlação com hábitos dietéticos, influência da reposição hormonal, funcionamento endócrino, e suas interligações poderiam facilitar medidas preventivas e de tratamento desta doença. Esta pesquisa tem como objetivo estudar a correlação entre perfil lipídico, estado menopausal, reposição hormonal, presença de receptores hormonais no tecido mamário. Para isso teremos como ponto de partida de pacientes submetidas à biópsia mamária por indicação médica previamente a inclusão neste estudo, e serão selecionadas em grupo iguais, aquelas com biópsia positiva e negativas para câncer, neste material armazenado no laboratório de patologia, será pesquisada a presença e não de receptores hormonais, e solicitado doação de uma amostra de sangue a ser retirada por picada em veia do braço, o poderá levar a dor, ardência e formação de pequena mancha roxa no local da picada. O sangue será usado para dosagem de hormônios sexuais femininos e perfil lipídico. Esta é a forma mais simples e indicada para este tipo de análise. Este estudo poderá explicar algumas correlações dos fatores de riscos e esclarecer sobre medidas preventivas para esta doença. Desse modo, os resultados obtidos serão apresentados em reuniões científicas e publicados em revistas especializadas. Nesse caso, sua identidade será protegida, sem revelação do seu nome ou qualquer informação que Possi torná-lo reconhecido. Durante toda a pesquisa você poderá optar em continuar ou não no estudo. Os resultados dos exames realizados neste projeto serão informados para os pacientes, e encaminhado para especialista quando necessária alguma intervenção médica do perfil lipídico ou hormonal. Eu, José Altino, pesquisador responsável pelo estudo, fico a sua disposição para qualquer esclarecimento sobre esta pesquisa, que venha necessitar, nos telefones: (0xx17) 3231-9391 e (0xx17) 8131-2003.

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, consinto em participar na amostragem do projeto de pesquisa em questão, por livre vontade sem que tenha sido submetido a qualquer tipo de pressão.

Nome da cidade e data

.....

Assinatura do paciente ou responsável legal

.....

Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível)

.....

Nome e assinatura da testemunha

.....

Nota: este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou representante legal e outra como o pesquisador responsável pelo projeto.

APÊNDICE 4. Perfil imunohistoquímico e lipídico em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH). RE = receptor de estrógeno; RP = receptor de progesterona; HER-2 = receptor epidermal humano do tipo 2; CT = colesterol total; TG = triglicérides; HDLc = fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDLc = fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDLc = fração de colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade.

TH	RE	RP	HER-2	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	VLDLc (mg/dL)
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	257	205	49	167	41
COM	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	308	176	58	215	35
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	288	125	59	204	25
COM	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	233	96	54	160	19
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	305	167	58	215	35
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	156	138	48	81	26
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	199	201	58	100,8	40,2
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	210	152	39	113	31
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	183	142	39	115	28
COM	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	215	61	67	135,8	12,2
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	170	50	35	125	10
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	238	159	38	168,2	31,8
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	294	330	65	163	66
COM	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	205	153	44	130,4	30,6
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	180	132	45	108,6	26,4
COM	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	227	305	35	131	61
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	180	165	42	105	33
COM	POSITIVO	NEGATIVO	POSITIVO	207	111	51	134	22
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	189	82	42	130,6	86
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	310	470	35	181	94
COM	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	235	172	62	138,6	34,4
COM	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	264	75	65,8	183,2	15
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	238	116	67	148	23
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	188	98	63	105	19
COM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	205	120	73	108	24
TH	RE	RP	HER-2	CT (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	VLDLc (mg/dL)
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	156	130	49	81	26
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	162	118	41	87	34
SEM	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	195	152	48	187	31
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	140	71	34	92	14
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	210	180	35	134	22
SEM	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	430	180	35	359	36
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	227	473	53	79,4	94,6
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	237	110	61	154	22
SEM	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	220	185	45	138	37
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	181	138	57	96,4	27,6
SEM	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	326	523	52	169,4	104,6
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	263	199	68	155	40
SEM	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	215	182	65	113,6	36,4
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	198	175	46,5	116,5	35
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	235	184	45	153,2	36,8
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	186	74	59,5	111,6	14,9
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	180	165	37,8	109,2	33
SEM	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	240	180	38	166	36
SEM	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	220	185	42	141	37
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	197	60	44	141	12
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	220	184	47,3	135,9	36,8
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	230	198	37	153,4	39,6
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	270	215	63	164	43
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	213	187	37	138,6	37,4
SEM	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	184	160	35	117	32

APÊNDICE 5. Perfil hormonal e dados antropométricos em mulheres com câncer de mama na pós menopausa com ou sem terapia hormonal (TH). FSH = hormônio folículo estimulante; LH= hormônio luteinizante; IMC = índice de massa corporal.

TH	ESTRADIOL UI/mL	FSH UI/mL	LH UI/mL	PESO kg	ALTURA m	IMC kg/m ²
COM	0	98,76	70,9	68	1,59	26,9
COM	21,88	39,19	40,4	72	1,4	36,7
COM	3,66	82,24	44,95	57,5	1,58	22,8
COM	18,77	120,35	71,12	58	1,5	25,8
COM	20,9	38,3	40,3	91	1,7	31,5
COM	2,6	34,6	73	59,5	1,5	26,2
COM	0	35,3	23,4	78	1,5	34,7
COM	13	40,7	38,7	87	1,7	30,1
COM	13	39,19	40,4	80	1,5	35,6
COM	10,7	38,7	39,5	71	1,7	24,6
COM	12,7	46,8	43,7	53	1,41	26,7
COM	17,6	33,7	45,6	66,6	1,65	24,2
COM	21,6	38,6	45,3	94	1,6	36,7
COM	20,9	45,6	42,9	70	1,5	31,1
COM	18,9	57,9	65,2	69	1,56	28,4
COM	3,15	42,4	43,9	48,9	1,5	21,3
COM	19,8	33,7	22,9	63	1,5	28
COM	39,84	27,05	31,92	68	1,5	30,2
COM	38,7	110,7	40,9	70	1,7	24,2
COM	5,6	89,8	32,8	115	1,5	51,1
COM	10,7	55,6	73,4	68	1,5	30,2
COM	86	73,4	111	57	1,5	25,3
COM	21,51	46,22	22,72	69	1,5	30,7
COM	38,9	64,8	45,7	59	1,63	22,2
COM	0	37,95	25,43	51	1,6	19,9
TH	ESTRADIOL UI/mL	FSH UI/mL	LH UI/mL	PESO kg	ALTURA m	IMC kg/m ²
SEM	2,6	75,57	34,68	77	1,54	32,5
SEM	20,37	32,28	25,46	72	1,5	32
SEM	10,21	73	42,91	69	1,56	28,4
SEM	0	97,6	51,6	83	1,5	36,9
SEM	30	30,6	50,1	84	1,5	37,3
SEM	16,7	36,8	41,5	58	1,5	25,8
SEM	18,9	38,9	31,7	70	1,55	29,1
SEM	25,4	57,6	33,9	77	1,54	32,5
SEM	19,8	36,2	33,5	90	1,6	35,2
SEM	26,3	42,5	37,8	63	1,4	32,1
SEM	35,9	43,9	27,8	54	1,5	24
SEM	18,6	36,5	25,8	84	1,5	37,3
SEM	23,7	3,8	43,8	61	1,6	23,8
SEM	10,9	42,2	38,5	76	1,6	29,7
SEM	17,6	40,3	33,8	65	1,7	22,5
SEM	20,6	66,7	48,1	89	1,7	30,8
SEM	5,6	84,6	53,9	51	1,5	22,7
SEM	13,7	65,4	48,6	76	1,6	29,7
SEM	10	72,4	35,6	50	1,5	22,2
SEM	11,4	77,2	23,6	94	1,7	32,5
SEM	7,6	43,7	51,4	78	1,5	34,7
SEM	9,4	63,5	40,3	69	1,58	27,6
SEM	5,6	65,7	39,9	64	1,6	25
SEM	19,8	75,4	46,7	83	1,6	32,4
SEM	8,7	88,7	56,3	70	1,5	31,1

APÊNDICE 6. Estadio tumoral e dados de sobrevida em mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, com ou sem terapia hormonal (TH). TNM = Tamanho tumoral, N= ganglio linfático, M= metástase a distância presente ou ausente; EC=estádio tumoral entre I a IV, DFS = sobrevida livre de doença; SG = sobrevida global; m =meses.

TH	TNM	EC	DATA DIAG	recidiva	morte	DFS (m)	SG (m)	última consulta
COM	T4AN0M0	IIIB	17/08/2004	0	0	72	72	set/10
COM	T1N1M0	IIA	09/08/2004	0	0	76	76	dez/10
COM	T1N0M0	I	10/01/2005	0	0	70	70	jan/11
COM	T1N0M0	I	25/10/2004	0	0	74	74	fev/11
COM	T1N1M0	IIA	28/07/2005	0	0	65	65	dez/10
COM	T2N2M0	IIIA	01/08/2005	0	0	65	65	jan/11
COM	T1N1M0	IIA	04/05/2005	0	0	62	62	dez/10
COM	T2N0M0	IIA	20/12/2004	0	0	72	72	dez/10
COM	T1N0M0	I	01/02/2005	0	0	70	70	dez/10
COM	T2N2M0	IIIA	09/09/2005	1	0	36	64	jan/11
COM	T1N0M0	I	30/09/2005	1	0	26	64	dez/10
COM	T1N0M0	I	11/02/2005	0	0	72	72	jan/11
COM	T2N2M0	IIIA	19/09/2005	0	0	12	12	ago/06
COM	T1N0M0	I	15/04/2004	0	0	80	80	jan/11
COM	T1N0M0	I	31/03/2005	0	0	69	69	jan/11
COM	T2N0M0	IIA	08/11/2004	0	0	73	73	fev/11
COM	T1N0M0	I	27/05/2005	0	0	18	19	nov/06
COM	T1N2M0	IIIA	31/05/2004	0	0	79	79	dez/10
COM	T2N0M0	IIA	12/02/2004	0	0	82	82	jan/11
COM	T1N0M1	IV	25/10/2005	1	1	0	12	out/06
COM	T1N0M0	I	12/12/2005	0	0	60	60	dez/10
COM	T1N0M0	I	28/12/2004	0	0	82	82	dez/10
COM	TisN0M0	0	10/09/2005	0	0	63	63	dez/10
COM	TisN0M0	0	10/03/2005	0	0	69	69	dez/10
COM	T2N1M0	IIB	21/12/2004	1	1	32	54	jun/09
TH	TNM	EC	DATA DIAG	recidiva	morte	DFS (m)	SG (m)	última consulta
SEM	T4AN0M0	IIA	05/07/2004	1	1	20	23	jun/06
SEM	T2N1M0	IIB	12/08/2004	0	0	76	76	dez/10
SEM	T1N3M0	IIIB	03/12/2004	1	1	27	41	mai/08
SEM	T4AN0M0	IIIB	08/06/2005	1	0	54	66	jan/11
SEM	T1N0M0	I	27/07/2005	0	0	65	65	dez/10
SEM	T1N0M0	I	06/02/2003	0	0	94	94	dez/10
SEM	TisN0M0	0	05/05/2005	0	0	67	67	dez/10
SEM	T1N0M0	I	01/09/2005	1	0	50	63	dez/10
SEM	T1N1M0	IIA	19/12/2003	1	0	60	84	dez/10
SEM	T1N0M0	I	03/10/2005	0	0	62	62	dez/10
SEM	T2N0M0	IIA	01/04/2004	0	0	80	80	dez/10
SEM	T2N1M0	IIB	28/03/2005	0	0	69	69	dez/10
SEM	TisN0M0	0	29/12/2005	0	0	60	60	dez/10
SEM	T1N0M0	I	09/01/2006	0	0	59	59	dez/10
SEM	T1N0M0	I	19/09/2005	0	0	60	60	set/10
SEM	TisN0M0	0	26/04/2005	0	0	68	68	dez/10
SEM	T2N0M0	IIA	12/01/2006	0	0	59	59	dez/10
SEM	T4NXM1	IV	20/07/2005	1	1	0	34	mai/08
SEM	T1N0M0	I	12/06/2005	0	0	67	67	jan/11
SEM	T1N0M0	I	24/10/2005	0	0	62	62	dez/10
SEM	T1N0M0	I	19/05/2005	0	0	67	67	dez/10
SEM	T2NXM1	IV	10/12/2005	1	1	0	33	set/08
SEM	TisN0M0	0	10/08/2005	0	0	64	64	jan/11
SEM	T2N0M0	IIA	05/07/2005	0	0	65	65	jan/11
SEM	T1N0M0	I	16/06/2005	0	0	66	66	jan/11

Anexo 1. Parecer do comitê de Ética em Pesquisa na avaliação do projeto
“Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama”.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL - LEI Nº 8899 ,de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74.179, de 14/06/74)

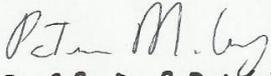
Parecer n.º 125/2004

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 2015/2004, sob a responsabilidade de José Altino, com o título “Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama” está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 14 de junho de 2004.


Prof.ª Dr.ª Patrícia Maluf Cury
Coordenadora do CEP/FAMERP