

JÚLIO CÉSAR NARCISO GOMES

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E EXTENSÃO DO CARCINOMA MAMÁRIO AO DIAGNÓSTICO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Medicina, na área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. JESSÉ DE PAULA NEVES JORGE
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI

UNICAMP
1998



98.240.11

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	11/0011amp
V.	Ex.
TOMBO BC/	36.014
PROC	395/98
C	D ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	16/12/98
N.º CPU	

CM-00119562-B

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

G585i

Gomes, Júlio César Narciso

Índice de massa corporal e extensão do carcinoma mamário ao diagnóstico / Júlio César Narciso Gomes. Campinas, S.P.: [s.n.], 1998.

Orientadores: Jessé de Paula Neves Jorge, Henrique Benedito Brenelli

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

1. Mamas - câncer. 2. Obesidade. I Jessé de Paula Neves Jorge. II. Henrique Benedito Brenelli. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado do aluno JÚLIO CÉSAR NARCISO GOMES, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Medicina, Área de Tocoginecologia.

Campinas, 30 de outubro de 1998.

PROF.DR.JESSÉ DE PAULA NEVES JORGE
ORIENTADOR 

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: JÚLIO CÉSAR NARCISO GOMES

Orientador: Prof. Dr. JESSÉ DE PAULA NEVES JORGE

Co-Orientador: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 30/10/98

Dedico esta Tese ...

*... à Vera, minha mulher,
companheira de todas as horas.*

*... à Helena, minha filha,
pela alegria e carinho que tornam a vida mais suave.*

*... aos meus pais, Newton e Olga,
pelo exemplo de trabalho e honestidade.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge, pela orientação segura, permitindo que esta dissertação de mestrado fosse possível.

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, pela iniciação nos estudos da mastologia e colaboração decisiva para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Anibal Faúndes, por seus preciosos ensinamentos e constante incentivo.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, que além de participar da banca de qualificação, colaborou de forma importante para o resultado final deste estudo.

À Profa. Dra. Julia Yoriko Shinzato e Profa. Dra. Kazue Panetta, por terem participado da banca de qualificação para dissertação de Mestrado, pelas suas valiosas contribuições.

Ao Prof. Dr. Luis Antonio G. Brondi e Prof. Dr. Aloisio José Bedone, por terem me concedido a honra de integrar a banca examinadora desta dissertação de Mestrado.

À Profa. Dra. Celina de Paula Azevedo Solero e Profa. Dra. Maria Salete C. Gurgel, pela presença na banca examinadora desta dissertação de Mestrado na qualidade de suplentes.

Aos meus colegas do curso de pós-graduação: Ana Elisa, Andréia, Gabriela, Maria Regina, Sara, Jarbas, José Tadeu, Junior e Torres, pelo incentivo nas horas mais difíceis.

A Lúcia de Oliveira Soares, bibliotecária da Maternidade de Campinas, pela fundamental ajuda no levantamento bibliográfico para a execução deste trabalho.

Ao Ricardo e Nilvana, do setor de Oncologia do CAISM da UNICAMP, pela colaboração no levantamento do material necessário para o desenvolvimento deste estudo.

Ao Helio José de Abreu, pelo trabalho estatístico deste estudo.

À Sueli Chaves e toda a equipe da ASTEC, pelo apoio na revisão final deste trabalho.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

Resumo

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	11
2.1. Objetivo Geral.....	11
2.2. Objetivos Específicos.....	11
3. Casuística e Métodos.....	13
3.1. Desenho do estudo.....	13
3.2. Tamanho amostral.....	13
3.3. Seleção de sujeitos.....	14
3.4. Variáveis e conceitos.....	15
3.5. Instrumento para coleta de dados.....	17
3.6. Coleta e processamento de dados.....	18
3.7. Análise estatística.....	19
3.8. Aspectos éticos.....	20
4. Resultados.....	21
4.1. Características da população estudada.....	21
4.2. Indicadores de obesidade x tamanho do tumor.....	26
4.3. Indicadores de obesidade x comprometimento axilar.....	29
4.4. Indicadores de obesidade x diferenciação histológica.....	32
4.5. Indicadores de obesidade x comprometimento axilar em tumores do mesmo tamanho...	34
4.6. Análise de regressão logística múltipla.....	35
5. Discussão.....	37
6. Conclusões.....	51
7. Summary.....	52
8. Referências Bibliográficas.....	54
9. Bibliografia de Normatizações.....	60
10. Anexos.....	61

Simbolos, Siglas e Abreviaturas

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	centímetro (s)
dp	desvio-padrão
et al.	e outros (as)
HC	Hospital de Clínicas
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg	quilograma (s)
m	metro (s)
m²	metro (s) quadrado (s)
p	percentil
%	porcentagem
UICC	União Internacional Contra o Câncer
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
>	maior que
≥	maior ou igual que

$<$	menor que
$\leq$	menor ou igual que
χ^2	Qui-Quadrado
$\bar{X}$	média
χ^2_{trend}	Qui-Quadrado da tendência

Resumo

Resumo

Com o intuito de verificar se a obesidade está associada a tumores mais avançados ao diagnóstico, realizou-se um estudo de corte transversal com 258 mulheres com câncer de mama, submetidas à cirurgia no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1994 até agosto de 1996. As medidas do peso corporal e da altura foram utilizadas para determinar o índice de massa corporal. Estudaram-se as associações entre peso e índice de massa corporal com o tamanho do tumor primário, número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia e grau de diferenciação histológica. Ao mesmo tempo, avaliaram-se as diferenças no comprometimento dos linfonodos axilares entre mulheres obesas e não-obesas, com tumores primários entre dois e cinco centímetros de diâmetro. A análise estatística realizada empregou o teste do Qui-Quadrado, considerando como significativos valores de p menores que 0,05. A influência das variáveis de controle (idade, número de gestações, número de partos, antecedentes familiares para câncer de mama e estado menstrual) foi analisada através de modelo de regressão logística múltipla. Os

resultados deste estudo não permitem confirmar que mulheres obesas se apresentem ao diagnóstico com tumores mamários em um estágio mais avançado que as não-obesas. Da mesma forma, o comprometimento dos linfonodos axilares não foi diferente entre mulheres obesas e não-obesas com tumores do mesmo tamanho.

Introdução

européu e da América Latina; e mais baixo nas populações africanas e asiáticas (MORRISON, BRISSON, KHALID, 1987).

No Brasil os dados epidemiológicos são escassos. Os registros de base populacional mostram uma incidência muito variável nas capitais de alguns estados. Por exemplo, a incidência de câncer de mama em Porto Alegre foi de 76,2/100.000 mulheres em 1987, enquanto que em Goiânia foi de 43,0/100.000 mulheres em 1990. De uma maneira geral, nos estados do Sul-Sudeste a incidência é comparável à dos países desenvolvidos, enquanto que no Centro-Oeste e Norte-Nordeste, compara-se à dos países em desenvolvimento (BRITTO, 1994).

Quanto à mortalidade, nota-se um aumento nas últimas três décadas porém, menos acentuado que as cifras de incidência (WHO, 1989). No Brasil o câncer de mama é a principal causa de morte por neoplasia entre mulheres. Em 1987 ele foi responsável por 15% das mortes por câncer em mulheres, seguido pelo câncer do estômago (9,3%) e do colo uterino (7,8%) (BRASIL, Ministério da Saúde, 1992).

Os dados acima respaldam a importância do estudo dessa neoplasia em todos os seus aspectos, quer sejam clínicos ou epidemiológicos. O fato relevante associado ao carcinoma mamário é que, apesar de todos os avanços nas técnicas de tratamento, a taxa de mortalidade por essa neoplasia permanece relativamente estável ao longo dos anos (WHO, 1989).

As pesquisas atuais estão direcionadas para a prevenção e diminuição da mortalidade por essa neoplasia. Nesse sentido, estudos que avaliam fatores de risco para incidência e prognóstico da doença assumem grande importância, uma vez que a meta a ser atingida é a diminuição da mortalidade.

Entre os inúmeros fatores de risco associados ao câncer de mama encontra-se a obesidade, hoje considerada um problema de saúde pública em países industrializados (ASHWELL, 1994; WHO, 1995).

No Brasil, ainda não há dados confiáveis que reflitam a prevalência de obesos na população. Entretanto, dados da OMS mostram que, nos estados industrializados da federação, até um quarto da população adulta apresenta excesso de peso, atingindo cifras comparáveis às dos países desenvolvidos (W.H.O, Technical Report Series, 1995).

A obesidade é uma alteração fisiológica associada com modificações na produção de hormônios e no metabolismo (KIRSCHNER, ERTEL, SCHNEIDER, 1981). Essas modificações hormonais podem causar aumento no risco de determinadas desordens neoplásicas, como, por exemplo, o câncer de endométrio e também o de mama (KIRSCHNER et al., 1981; BYERS, 1994; STOLL, 1994).

Inúmeros são os estudos epidemiológicos desenvolvidos com o intuito de elucidar a conexão entre carcinoma mamário e obesidade (SUISSA et al., 1989; SCHAPIRA et al., 1994; TONKELAAR et al., 1994; TÖRNBERG &

CARSTENSEN, 1994; HOLMBERG et al., 1996). Uma das principais preocupações dos pesquisadores relaciona-se com o provável aumento da incidência do carcinoma mamário entre mulheres com elevado índice de massa corporal. Porém, estudos prospectivos, com grande poder estatístico para mostrar diferenças de incidência, não concluíram que a obesidade fosse realmente um fator de risco muito significativo para câncer de mama em todas as mulheres (TONKELAAR et al., 1994; TÖRNBERG & CARSTENSEN, 1994).

O risco relativo para neoplasia de mama não está uniformemente distribuído entre todas as mulheres com excesso de peso. Sua incidência está ligeira porém, consistentemente elevada entre mulheres obesas após a menopausa ou com mais de 55 anos de idade. Entretanto, essa associação torna-se menos consistente entre mulheres na menacme ou com idade inferior a 55 anos (TÖRNBERG & CARSTENSEN, 1994).

Avaliando exclusivamente mulheres após a menopausa, TONKELAAR et al., (1994) mostraram que a incidência do carcinoma mamário só estava aumentada entre aquelas com obesidade patológica, isto é, com IMC superior a 30kg/m^2 .

De uma maneira geral, a maioria dos autores concorda que o aumento do risco relativo para câncer de mama entre as mulheres obesas só teria significado após a menopausa (SUISSA et al., 1989; BALLARD-BARBASH, 1994; TONKELAAR et al., 1994; TÖRNBERG & CARSTENSEN, 1994).

Existem também algumas evidências de que a época em que ocorre o ganho de peso teria influência no risco para câncer de mama. Acredita-se que as modificações na massa corporal que ocorrem nos períodos de alterações hormonais significativas, tais como a puberdade, gestação e menopausa, teriam maior impacto no aumento do risco relativo para neoplasia de mama do que o ganho de peso ao longo de toda a vida (BALLARD-BARBASH, 1994).

Por outro lado, inúmeros estudos mostram que a recidiva e mortalidade são mais precoces entre as mulheres obesas com câncer de mama (DONEGAN, HARTZ, RIMM, 1978; BOYD et al., 1981; TARTTER et al., 1981; GREENBERG et al., 1985; NEWMAN, MILLER, HOWE, 1986). Esse grupo de mulheres apresenta um menor intervalo livre de doença e maior taxa de mortalidade do que aquelas consideradas magras (DONEGAN et al., 1978; BOYD et al., 1981; TARTTER et al., 1981).

A recorrência do câncer de mama após mastectomia radical está associada com o peso corporal pré-operatório entre mulheres americanas, seguidas por 24 anos. Pacientes sem metástases em linfonodos axilares, que pesavam menos de 59kg no momento da cirurgia, tiveram um intervalo livre de doença superior ao daquelas com peso corporal maior. Essa vantagem não esteve associada com diferenças no estado menstrual, estágio clínico e tamanho do tumor (DONEGAN et al., 1978). Da mesma forma, TARTTER et al. (1981), encontraram em seu estudo que mulheres com peso corporal elevado e altas taxas de colesterol plasmático, apresentavam menor sobrevida e intervalo

livre de doença do que pacientes com peso e colesterol em níveis considerados normais. Esses resultados não se modificavam em função do estágio da doença ao diagnóstico (TARTTER et al., 1981).

Resultados semelhantes foram encontrados por pesquisadores que avaliaram amostras populacionais da Europa e Canadá. Nesses estudos, a sobrevida das mulheres obesas foi menor que a das não-obesas, com doença no mesmo estágio de disseminação (GREENBERG et al., 1985; NEWMAN et al., 1986; SUISSA et al., 1989).

Em um estudo mais recente, BASTARRACHEA et al., (1994) utilizando quimioterapia adjuvante mostraram que o uso de quimioterapia adjuvante não modificou a diferença no prognóstico de mulheres obesas com câncer de mama. Os autores concluíram que mulheres obesas apresentavam maior mortalidade e recidiva mais precoce da doença do que aquelas consideradas magras. As variáveis confundidoras como estado menstrual, tamanho do tumor, envolvimento axilar e uso de quimioterapia adjuvante foram controladas através de modelo de regressão logística múltipla e, mesmo assim, o excesso de peso corporal comportou-se como fator de mau prognóstico.

Resultados diferentes foram publicados por KATOH, WATZKAF, D'AMICO, (1994). Utilizando como indicador de obesidade o índice de massa corporal, os autores não encontraram diferença significativa na taxa de recorrência entre mulheres obesas e não-obesas tratadas de câncer de mama. Da mesma forma, em um estudo de *coorte* histórico com 89.835 mulheres no

Canadá, JAIN & MILLER (1994) não encontraram associação entre prognóstico e indicadores comuns de obesidade para mulheres com câncer de mama. Entretanto, nesse mesmo estudo, os dados mostraram que existia uma tendência significativa de diminuição da sobrevida à medida que o tamanho da prega triceptal, usada como indicador da distribuição de gordura corporal, aumentava.

Pelo que foi exposto anteriormente, parece existir uma concordância entre a maioria dos autores de que mulheres obesas apresentam menor sobrevida e intervalo livre de doença do que as não-obesas, com carcinoma de mama no mesmo estágio de disseminação.

Não estão claros ainda alguns aspectos da conexão obesidade-câncer de mama. Persiste a dúvida: se o pior prognóstico das mulheres obesas deve-se a um diagnóstico mais tardio, ou se a disseminação da neoplasia nesse grupo de mulheres é diferente do que nas não-obesas. Secundariamente, aventa-se a hipótese de que o grau de diferenciação histológica do câncer mamário seria diferente nas mulheres com maior peso corporal (VERREAULT et al., 1989).

Classicamente, aceita-se que tumores menos diferenciados estejam associados com menor sobrevida e intervalo livre de doença (FISHER, REAMOND, FISCHER, 1980). Entretanto, sabe-se que apenas o estudo de VERREAULT et al., 1989, analisou a relação entre grau de diferenciação histológica e peso corporal. Nesse estudo, os autores não encontraram uma associação clara entre indicadores histológicos de prognóstico e índice de

massa corporal. Por outro lado, existe uma tendência, quase que natural, de se considerar que mulheres com excesso de peso sejam também portadoras de mamas volumosas, o que, em última análise dificultaria o diagnóstico mais precoce do câncer de mama. Sendo assim, seria de se esperar que, no momento do tratamento, as mulheres obesas se apresentassem com tumores em um estágio de disseminação maior que as não-obesas.

Nesse sentido, vários estudos com resultados conflitantes foram desenvolvidos com o intuito de analisar as associações entre obesidade e estadiamento do carcinoma mamário no momento do diagnóstico, ou no início do tratamento.

A relação entre peso, altura e índice de massa corporal com envolvimento axilar no momento do diagnóstico foi analisada em 656 mulheres com carcinoma infiltrativo da mama, atendidas em um hospital universitário de Quebec. Nesse estudo, os autores encontraram uma tendência de maior envolvimento axilar à medida que o peso e IMC aumentavam (VERREAULT et al., 1989).

Resultado semelhante, em relação ao maior envolvimento axilar em mulheres com maior peso corporal, foi também publicado por GREENBERG et al., (1985), que analisaram 582 mulheres antes da menopausa, atendidas em um centro de tratamento para câncer de mama em Londres.

Por outro lado, existem estudos publicados que não mostram associação entre obesidade e estadiamento do carcinoma mamário ao diagnóstico. A

análise de uma extensa amostra de população, com 2.627 portadoras de câncer de mama, mostrou que o excesso de peso corporal não se associou com o tamanho do tumor primário ao diagnóstico, nem com o estágio da doença (DONEGAN et al., 1978).

Da mesma forma, também o grau de comprometimento axilar ao diagnóstico não se associou ao peso corporal segundo os dados publicados por outros autores (BOYD et al., 1981; TARTTER et al., 1981; HOWSON et al., 1986).

Utilizando o índice de massa corporal como indicador de obesidade, SOHRABI et al., (1980) também não encontraram qualquer associação entre tamanho do tumor e envolvimento axilar ao diagnóstico.

Uma outra hipótese para explicar a pior evolução do câncer de mama nas mulheres obesas é que a obesidade estaria associada com tumores mais agressivos e, portanto, com uma velocidade de disseminação mais rápida. No sentido de testar esta hipótese, HOWSON et al., (1986) estudaram mulheres com tumores mamários iniciais, isto é, com diâmetro menor que 2cm, avaliando o grau de comprometimento axilar em relação ao índice de massa corporal. Segundo seus resultados, não houve diferença no grau de comprometimento axilar entre mulheres obesas e não-obesas.

Uma dificuldade para comparar os resultados dos estudos citados reside na ausência de padronização dos indicadores de obesidade utilizados. Alguns autores avaliaram apenas o peso corporal isolado, enquanto outros valeram-se

do índice de massa corporal. A obtenção dos dados antropométricos empregados é também motivo de desvios, uma vez que foram coletados através de entrevistas posteriores ao tratamento.

Com o propósito de contribuir para entender a associação entre a obesidade e progressão do câncer mamário, decidiu-se avaliar a diferença no estadiamento desse tumor ao diagnóstico em mulheres com diferentes índices de massa corporal.

Para testar a hipótese de que o grau de disseminação de tumores mamários do mesmo tamanho seria maior nas mulheres obesas, estudou-se o número de linfonodos axilares comprometidos em portadoras de tumores entre 2cm e 5cm, com diferentes índices de massa corporal.

A importância de avaliar se a obesidade estaria ou não associada a um diagnóstico tardio do câncer de mama reside na possibilidade de intervenção com o intuito de melhorar o prognóstico dessas mulheres. Se os resultados desse estudo mostrarem que o diagnóstico de câncer de mama é feito mais tardiamente em mulheres obesas, seria recomendável atenção especial às mulheres com maior peso nos programas de diagnóstico e tratamento precoce da doença. Por outro lado, se não houver diferença no estadiamento ao diagnóstico, poderia se supor que o pior prognóstico seria atribuível à contribuição da obesidade nos mecanismos que estimulam o crescimento tumoral.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a extensão loco-regional do carcinoma mamário ao diagnóstico em mulheres com diferentes pesos e índices de massa corporal, atendidas no Ambulatório de Patologia Mamária do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 1994 até março de 1996.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar se existe associação do tamanho do tumor primário com o peso e índice de massa corporal das mulheres.
2. Avaliar se o número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia está associado com o peso e índice de massa corporal das mulheres.
3. Avaliar se o grau de diferenciação histológica dos tumores mamários está associado com o peso e índice de massa corporal das mulheres.

4. Avaliar se o número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia está associado com o peso e índice de massa corporal em mulheres com tumores primários entre dois e cinco centímetros de diâmetro.

Casuística e Métodos

3. Casuística e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O estudo realizado foi de corte transversal, retrospectivo e descritivo para uma população de mulheres portadoras de câncer de mama.

3.2. Tamanho amostral

Com base nos dados do trabalho publicado por VERREAULT et al., (1989), levando-se em consideração a associação entre tamanho do tumor mamário ao diagnóstico e peso das mulheres da amostra, calculou-se o tamanho amostral necessário para um estudo de corte transversal cujo objetivo principal é analisar a extensão da neoplasia mamária ao diagnóstico, de acordo com indicadores de obesidade. Para tanto, considerou-se que o grupo de mulheres expostas à doença era composto por aquelas com maior peso corporal. A estimativa da proporção de obesas (expostas) na população estudada foi considerada de 3:1 (não-obesas/obesas).

O erro *alfa* assumido para o cálculo do tamanho amostral foi de 0,05 enquanto que o erro *beta* foi de 0,20.

De acordo com o exposto acima, calculou-se que o tamanho amostral necessário para o estudo seria de 252 casos.

3.3. Seleção dos sujeitos

Os sujeitos foram as mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para carcinoma infiltrativo da mama atendidas no Ambulatório de Patologia *Mamária* do CAISM da UNICAMP, no período de janeiro de 1994 até agosto de 1996. Foram incluídas as mulheres cujos prontuários continham, pelo menos, dados sobre o diagnóstico histológico de carcinoma ductal ou lobular invasivo, peso e altura no momento da internação para a cirurgia ou em algum momento próximo ao diagnóstico e, resultado anatomopatológico da peça cirúrgica com dados relativos ao tumor e aos linfonodos axilares. Excluíram-se as mulheres submetidas à mastectomia simples devido a neoplasia com invasão da pele, bem como aquelas com presença de doença metastática ou que tiveram câncer na mama oposta.

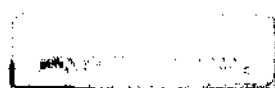
3.4. Variáveis e conceitos

3.4.1. Variáveis independentes

- **Peso:** medido em quilogramas e obtido no momento da internação para a cirurgia ou no início do tratamento nos casos de quimioterapia *neo-adjuvante*.
- **Altura:** medida em metros e obtida no momento da internação para cirurgia ou no início do tratamento nos casos de quimioterapia *neo-adjuvante*.
- **Índice de massa corporal (IMC):** obtido através da divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. Baseado nos estudos de ANJOS (1992), ASHWELL (1994) e no Boletim da Organização Mundial de Saúde (1995), definiram-se três grupos segundo este índice:
 - Não-obesas: $IMC \leq 25\text{kg/m}^2$
 - Com sobrepeso: $25 < IMC \leq 30\text{kg/m}^2$
 - Obesas: $IMC > 30\text{kg/m}^2$.

3.4.2. Variáveis dependentes

- **Tamanho do tumor:** obtido a partir do laudo histopatológico da peça cirúrgica levando-se em conta seu maior diâmetro, expresso em centímetros. Nos casos que deram entrada no serviço com biópsia já realizada, o tamanho final do tumor foi obtido através da soma do maior diâmetro da neoplasia na peça de biópsia com o diâmetro da doença residual quando presente.



Nas mulheres que foram submetidas à quimioterapia *neo-adjuvante*, o tamanho do tumor foi obtido através do seu maior diâmetro na mamografia prévia à biópsia inicial.

Baseando-se no estadiamento TNM para carcinoma de mama proposto pela UICC (1989), levando-se em consideração apenas o T, definiram-se três grupos:

- **T1:** Maior diâmetro do tumor até 2cm;
 - **T2:** Maior diâmetro do tumor superior a 2cm e menor ou igual a 5cm;
 - **T3:** Maior diâmetro do tumor superior a 5cm.
- **Número de linfonodos axilares comprometidos pela neoplasia:** obtido pelo resultado anatomopatológico da peça cirúrgica.
- Essa variável foi subdividida em três categorias, segundo sua influência no prognóstico da neoplasia baseado nas conclusões do estudo de BONADONNA et al., (1977):
- Ausência de linfonodos axilares comprometidos
 - Entre um e três linfonodos axilares comprometidos
 - Mais que três linfonodos axilares comprometidos.
- **Grau histológico de diferenciação tumoral:** obtido a partir do resultado do exame histopatológico da peça cirúrgica do tumor, segundo os critérios de BLOOM & RICHARDSON (1957), e adaptado por ALVARENGA (1980), definiram-se três grupos:
- **Grau I:** tumores bem diferenciados
 - **Grau II:** tumores moderadamente diferenciados
 - **Grau III:** tumores pouco diferenciados.

3.4.3. Variáveis de controle

- **Idade:** definida em anos completos de vida no momento da internação para a cirurgia.
- **Número de gestações:** número de vezes que a mulher ficou grávida.
- **Número de partos:** número de gestações terminadas em parto, independente da via, isto é, vaginal ou abdominal.
- **Antecedentes familiares para câncer de mama:** antecedente de familiares femininos de primeiro grau que tiveram câncer de mama.
- **Estado menstrual:** baseado no período em que ocorreu o último episódio menstrual, definiram-se dois grupos:
 - **Pré-menopausa:** quando o último episódio menstrual ocorreu há menos de um ano. Foram consideradas também na pré-menopausa mulheres submetidas à histerectomia com preservação de um ou de ambos os ovários e que tinham menos de 55 anos no momento da avaliação para tratamento.
 - **Pós-menopausa:** quando o último episódio menstrual ocorreu há um ano ou mais. Foram consideradas também na pós-menopausa mulheres submetidas à histerectomia com ooforectomia bilateral em que um ou ambos os ovários foram preservados e que tinham 55 anos, ou mais, no momento da avaliação para tratamento.

3.5. Instrumento para coleta de dados

Utilizou-se uma ficha pré-codificada que inicialmente foi testada em dez prontuários, corrigindo-se os defeitos encontrados. A versão final desse instrumento encontra-se como ANEXO 1.

3.6. Coleta e processamento dos dados

Inicialmente, o nome e o número de registro (HC) das mulheres foram obtidos de um livro de registro das cirurgias para tratamento de câncer de mama que ocorreram no CAISM da UNICAMP, a partir de janeiro de 1994. O levantamento se estendeu até se completarem 280 casos.

Os prontuários clínicos dessas 280 mulheres foram revisados no Serviço de Arquivo Médico (SAME) pelo próprio pesquisador, sendo que os dados apurados foram transcritos manualmente para a ficha de coleta (ANEXO 1). Dos 280 prontuários revisados, 258 preencheram os critérios de inclusão e exclusão definidos no item 3.3.

Os dados foram digitados e armazenados em um banco de dados, em microcomputador, utilizando-se o programa EPI-INFO 6.0. Após a digitação, foram feitos testes de consistência dos dados, com correção dos erros detectados, recorrendo-se à ficha e prontuários originais. Ao final desse processo, a população de estudo ficou constituída por 258 mulheres.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software *Statistical Package for Social Sciences*, para *Personal Computer Plus* (SPSS/PC).

Ao final do estudo, o nome das mulheres participantes, bem como seus números de registro (HC), foram destruídos para preservar a confidencialidade da fonte de informações.

3.7. Análise estatística

A análise dos dados relativos à associação entre as variáveis independentes - peso e índice de massa corporal - e as variáveis dependentes - tamanho do tumor, número de linfonodos axilares e grau de diferenciação histológica - foi realizada utilizando-se o teste do Qui-Quadrado (ARMITAGE, 1974). O valor do erro *alfa* foi assumido como sendo 5%.

Nas situações onde os dados apontavam para uma tendência de associação foi realizado teste de linearidade, obtendo-se o valor do *Qui-Quadrado* para essa possível tendência (FLEISS, 1981).

Realizou-se estratificação da amostra em pré e pós-menopausa para análise da associação entre tamanho do tumor e IMC, bem como número de linfonodos axilares comprometidos e IMC, uma vez que essa variável de controle (estado menstrual) não estava homogeneamente distribuída nos diversos grupos de índice de massa corporal.

Com o objetivo de estudar a influência de algumas variáveis confundidoras na relação entre o índice de massa corporal com o tamanho do tumor, número de linfonodos axilares comprometidos e grau de diferenciação histológica da neoplasia, utilizou-se a técnica estatística de Análise de Regressão Logística Múltipla. As variáveis consideradas foram:

- **Idade:** 1 = 41 a 60 anos / 2 = 61 a 88 anos.
- **Número de gestações:** 1 = nenhuma ou uma / 2 = duas ou mais.

- **Número de partos:** 1 = nenhum ou um / 2 = dois ou mais.
- **Antecedentes familiares para câncer de mama:** 1 = sim / 2 = não.
- **Estado menstrual:** 1 = pré-menopausa / 2 = pós-menopausa.

3.8. Aspectos éticos

O estudo realizado envolveu coleta de dados em prontuários de mulheres já atendidas no CAISM da UNICAMP. Dessa forma, não foi necessário, nem factível, a obtenção de consentimento informado.

A identificação das mulheres foi mantida em sigilo. Os nomes e registros foram anotados em ficha à parte, a qual ficou em poder do pesquisador até o final do estudo, quando foi destruída. Os dados obtidos foram mantidos em segurança, e somente tiveram acesso a eles o pesquisador e o pessoal diretamente envolvido com a pesquisa. Respeitaram-se os termos da DECLARAÇÃO DE HELSINKI (1990). Houve aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP.

Resultados

4. Resultados

4.1. Características da população estudada

As mulheres do presente estudo apresentaram um peso médio de $65,77\text{kg} \pm 13,59\text{kg}$, com uma variação de 34kg a 119kg.

O índice de massa corporal médio foi de $27,35\text{kg/m}^2 \pm 5,18\text{kg/m}^2$, com uma variação de $15,29\text{kg/m}^2$ a $45,76\text{kg/m}^2$ (Tabela 1).

TABELA 1

Peso e índice de massa corporal das mulheres participantes do estudo

Peso e IMC	n	%
Peso (kg)		
< 57	67	26
$57 \leq p \leq 65$	65	25
$65 < p \leq 74$	61	24
> 74	63	25
IMC (kg/m^2)		
≤ 25	80	31
$25 < \text{IMC} \leq 30$	97	38
> 30	79	31

Peso (kg) : $\bar{X} = 65,77$ dp = 13,59.
IMC (kg/m^2) : $\bar{X} = 27,35$ dp = 5,18
(n) = 256

De acordo com os dados obtidos verificou-se que a distribuição das mulheres segundo o índice de massa corporal só se mostrou diferente em relação ao estado menstrual. A porcentagem de mulheres com $IMC \leq 25\text{kg/m}^2$ foi significativamente maior naquelas que se encontravam no período da pré-menopausa, enquanto que a prevalência de mulheres com $IMC > 25\text{kg/m}^2$ foi maior no grupo daquelas que se encontravam após a menopausa (Tabela 2).

As demais variáveis de controle mostraram uma distribuição relativamente homogênea nos diferentes grupos de IMC (Tabelas 3, 4, 5 e 6).

TABELA 2

Distribuição porcentual das mulheres de acordo com o estado menstrual, segundo o índice de massa corporal

Estado menstrual	IMC (kg/m^2)			
	≤ 25	$25 < IMC \leq 30$	> 30	
Pré-menopausa	41	32	27	
Pós-menopausa	26	42	32	
Total (n)	(80)	(95)	(75)	(250)*

$\chi^2 = 6,298$ $p = 0,043$

(n) = 250

* Dados não disponíveis para oito casos.

TABELA 3

Distribuição porcentual das mulheres de acordo com a idade, segundo o índice de massa corporal (IMC)

Idade	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
24 - 40	50	24	26	
41 - 60	31	39	30	
61-88	25	41	34	
Total (n)	(81)	(98)	(79)	(258)

$\chi^2 = 7,757$ $p = 0,101$
(n) = 258

TABELA 4

Distribuição porcentual das mulheres de acordo com o número de gestações, segundo o índice de massa corporal

Número de gestações	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
nuligestas	47	24	29	
1 - 3	30	43	27	
+ 3	26	38	36	
Total (n)	(81)	(98)	(79)	(258)

$\chi^2 = 8,553$ $p = 0,073$
(n) = 258

TABELA 5

**Distribuição porcentual das mulheres de acordo com a paridade,
segundo o índice de massa corporal**

Paridade	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
nulíparas	48	25	27	
1 - 3	29	42	29	
+ 3	26	38	36	
Total (n)	(81)	(98)	(79)	(258)

$\chi^2 = 9,097$ $p = 0,059$
(n) = 258

TABELA 6

**Distribuição porcentual das mulheres de acordo com antecedentes
familiares para câncer de mama, segundo índice de massa corporal**

Antecedentes familiares para câncer de mama	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
Sim	22	39	39	
Não	33	37	30	
Total (n)	(81)	(96)	(79)	(256)*

$\chi^2 = 1,633$ $p = 0,442$
(n) = 256

* Informação não disponível para dois casos.

Ao tempo do diagnóstico, a maioria das mulheres apresentava-se com tumores maiores que 2cm (84%), sendo que a prevalência de tumores avançados, isto é, maiores que 5cm, foi de 16%.

A presença de metástases em linfonodos axilares esteve presente em 63% dos casos. A análise histológica dos tumores revelou também que 76% deles foram considerados pouco diferenciados (Tabela 7).

TABELA 7

Características do carcinoma mamário nas mulheres participantes do estudo

Características do carcinoma mamário	n	%
<i>Tamanho do tumor</i>		
<i>T₁</i>	41	16
<i>T₂</i>	175	68
<i>T₃</i>	42	16
<i>*Número de linfonodos axilares comprometidos</i>		
nenhum	95	37
entre 1 e 3	57	22
mais que 3	104	41
<i>Grau histológico do tumor</i>		
Grau I e II	63	24
Grau III	195	76

* Dados não disponíveis para dois casos.

4.2. Associação entre indicadores de obesidade das mulheres e tamanho do tumor

A proporção de mulheres com tumores maiores que 5cm, ao diagnóstico, foi 75% maior entre aquelas com peso superior a 74kg do que entre as com peso menor que 57kg (Tabela 8).

Por outro lado, observou-se também que a proporção de tumores de 2cm ou menos foi menor quanto maior o peso corporal das mulheres, enquanto que a proporção de tumores maiores que 5cm foi maior quanto maior foi o peso (Tabela 8).

Em decorrência de os dados sugerirem uma possível tendência de que, à medida que o peso aumentava, aumentava também a frequência de tumores maiores que 5cm, realizou-se teste de linearidade para essa distribuição que, entretanto, não se mostrou significativo.

TABELA 8

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao tamanho do tumor segundo o peso corporal

Tamanho	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
T ₁	20	17	14	13	
T ₂	68	68	69	66	
T ₃	12	15	17	21	
Total (n)	(68)	(65)	(62)	(63)	(258)

$$X^2 = 3,473 \quad p = 0,748$$

$$X^2_{\text{trend}} = 0,947 \quad p = 0,109 \quad (\text{tendência para aumento do tamanho do tumor contra aumento de peso})$$

$$n = 258$$

As mulheres com índice de massa corporal maior do que 30kg/m^2 apresentaram tumores maiores que 5cm ao diagnóstico, em uma proporção 57% maior que aquelas consideradas magras, isto é, com $\text{IMC} \leq 25\text{kg/m}^2$. Esta diferença, entretanto, não foi significativa (Tabela 9).

TABELA 9

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao tamanho do tumor, segundo IMC

Tamanho	IMC (kg/m^2)			
	≤ 25	$25 < \text{IMC} \leq 30$	> 30	
T_1	17	16	14	
T_2	69	70	64	
T_3	14	14	22	
Total (n)	(81)	(98)	(79)	(258)

$\chi^2 = 2,417$ $p = 0,660$
(n) = 258

Quando a amostra foi estratificada segundo o estado menstrual das mulheres, verificou-se que no grupo de pré-menopausa a prevalência de portadoras de tumores menores ou iguais a 2cm diminuía à medida que o IMC aumentava. Ao mesmo tempo, a frequência de portadoras de tumores maiores que 5cm aumentava em função do IMC nesse mesmo grupo. Esta diferença, entretanto, não foi significativa (Tabela 9a).

TABELA 9a

**Distribuição porcentual das mulheres na pré-menopausa
com relação ao tamanho do tumor segundo IMC**

Tamanho	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
T ₁	22	16	7	
T ₂	66	68	67	
T ₃	12	16	26	
Total (n)	(16)	(67)	(17)	(100)

Teste exato de Fisher p = 0,426

(n) = 100

22% das caselas apresentam valores esperados menores que cinco.

Nas mulheres na pós-menopausa também não se observou qualquer diferença na distribuição do tamanho do tumor em relação ao índice de massa corporal (Tabela 9b).

TABELA 9b

**Distribuição porcentual das mulheres na pós-menopausa
com relação ao tamanho do tumor segundo IMC**

Tamanho	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
T ₁	13	18	17	
T ₂	72	68	64	
T ₃	15	14	19	
Total (n)	(24)	(102)	(24)	(150)

X² = 0,861 p = 0,930

(n) = 150

4.3. Associação entre indicadores de obesidade das mulheres e comprometimento axilar pela neoplasia.

Ao se analisar o comprometimento axilar pela neoplasia no momento da cirurgia, não se encontrou qualquer associação com o peso das mulheres da amostra. Apesar disto, a frequência de casos com mais de três linfonodos com metástase foi um pouco maior (22%) entre as mulheres com peso superior a 74kg do que entre as com menos de 57kg. Entretanto, essa diferença não foi significativa (Tabela 10).

TABELA 10

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao número de linfonodos axilares comprometidos, segundo peso corporal.

Número linfonodos	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
nenhum	34	43	39	31	
1 - 3	27	17	26	19	
+ 3	39	40	35	50	
Total (n)	(67)	(65)	(61)	(63)	(256)*

$\chi^2 = 5,307$ $p = 0,505$ (considerando número de linfonodos comprometidos)

$\chi^2 = 2,121$ $p = 0,548$ (considerando linfonodos axilares presentes e ausentes)

(n) = 256

*Dados sobre linfonodos não disponíveis para dois casos.

As mulheres obesas não diferiram de forma significativa das não-obesas em relação ao comprometimento axilar no momento da cirurgia. Os dados sugeriram uma possível tendência de que à medida que o IMC aumentava, também aumentava a frequência de mulheres com mais de três linfonodos com metástase. Entretanto, o teste de tendência para esta distribuição não se mostrou significativo (Tabela 11).

TABELA 11

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao número de linfonodos comprometidos, segundo IMC

Número linfonodos	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
nenhum	36	37	38	
1 - 3	29	20	18	
+ 3	35	43	44	
Total (n)	(80)	(97)	(79)	(256)*

$X^2 = 3,143$ $p = 0,534$ (considerando número de linfonodos comprometidos)

$X^2 = 0,051$ $p = 0,975$ (considerando linfonodos axilares comprometidos presentes e ausentes)

$X^2_{\text{trend}} = 0,542$ $p = 0,461$ (tendência para aumento de mais de três linfonodos comprometidos contra aumento do IMC)

(n) = 256

*Dados sobre linfonodos não disponíveis para dois casos.

Na análise estratificada para os grupos na pré e pós-menopausa foi possível verificar apenas que a prevalência de linfonodos axilares livres de neoplasia foi 57% maior entre as mulheres pré-menopausadas com índice de massa corporal menor ou igual a 25kg/m^2 do que entre aquelas com IMC maior que 30kg/m^2 . Entretanto, essa diferença não se mostrou significativa (Tabela 11a).

TABELA 11a

Distribuição porcentual das mulheres na pré-menopausa com relação ao número de linfonodos comprometidos, segundo IMC

Número linfonodos	IMC (kg/m^2)			
	≤ 25	$25 < \text{IMC} \leq 30$	> 30	
nenhum	41	28	26	
1 - 3	22	16	19	
+ 3	37	56	55	
Total (n)	(33)	(19)	(48)	(100)

$\chi^2 = 3,801$ $p = 0,434$
(n) = 100

No estrato das pós-menopausadas a distribuição do comprometimento axilar foi homogêneo entre os diversos grupos de IMC (Tabela 11b).

TABELA 11b

Distribuição porcentual das mulheres após a menopausa com relação ao número de linfonodos comprometidos, segundo IMC

Número linfonodos	IMC (kg/m ²)		
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30
nenhum	29	42	46
1 - 3	37	19	21
+ 3	34	39	33
Total (n)	(59)	(36)	(53)
			(148)*

$\chi^2 = 5,205$ p = 0,267

(n) = 148

*Dados sobre linfonodos não disponíveis para dois casos.

4.4. Associação entre indicadores de obesidade das mulheres e grau de diferenciação histológica dos tumores.

A obesidade das mulheres estudadas, medida pelo peso corporal isolado e pelo IMC, não mostrou qualquer associação com o grau de diferenciação histológica dos tumores (Tabelas 12 e 13).

TABELA 12

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao grau de diferenciação tumoral, segundo peso corporal.

Grau diferenciação tumoral	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
<i>Grau I + II</i>	24	26	24	24	
<i>Grau III</i>	76	74	76	76	
Total (n)	(68)	(65)	(62)	(63)	(258)

$\chi^2 = 0,150$ $p = 0,985$
(n) = 258

TABELA 13

Distribuição porcentual das mulheres com relação ao grau de diferenciação tumoral, segundo IMC

Grau diferenciação tumoral	IMC (kg/m ²)			
	≤ 25	25 < IMC ≤ 30	> 30	
<i>Grau I + II</i>	23	27	23	
<i>Grau III</i>	77	73	77	
Total (n)	(81)	(98)	(79)	(258)

$\chi^2 = 0,392$ $p = 0,822$
(n) = 258

4.5. Associação entre indicadores de obesidade e comprometimento axilar em mulheres com tumores do mesmo tamanho.

Não existiu diferença significativa no grau de comprometimento axilar nas mulheres com tumores mamários do mesmo tamanho e diferentes pesos corporais (Tabela 14).

TABELA 14

Grau de comprometimento axilar em mulheres com tumores primários entre 2cm e 5cm, de acordo com o peso corporal

Número de linfonodos acometidos	Peso (kg)	
	≤ 65	> 65
0 - 3	64	69
+ 3	36	31
(n)	(90)	(84)

$\chi^2 = 0,414$ $p = 0,520$
(n) = 174

O mesmo achado se repetiu quando se utilizou o IMC como indicador de obesidade (Tabela 15).

TABELA 15

Grau de comprometimento axilar em mulheres com tumores mamários maiores que 2cm e menores ou iguais a 5cm, de acordo com o IMC

Número de linfonodos acometidos	IMC	
	≤ 25kg/m ²	> 25kg/m ²
0 - 3	70	65
+ 3	30	35
(n)	(56)	(118)

$\chi^2 = 0,329$ $p = 0,566$
(n) = 174

Repetindo-se a mesma análise, porém utilizando-se os extremos do IMC, isto é, entre pacientes magras e pacientes com obesidade definida, notou-se também que não existiu diferença no grau de comprometimento axilar (Tabela 16).

TABELA 16

Grau de comprometimento axilar em mulheres com tumores mamários entre 2cm e 5cm, de acordo com os extremos do IMC

Número de linfonodos acometidos	IMC	
	$\leq 25\text{kg/m}^2$	$> 30\text{kg/m}^2$
0 - 3	70	67
+ 3	30	33
(n)	(56)	(51)

$\chi^2 = 0,109$ $p = 0,741$
(n) = 107

4.6. - Análise de regressão logística múltipla.

Os dados do modelo de regressão logística múltipla, tendo como variável dependente o tamanho do tumor e como variáveis preditoras, a idade, número de gestações, número de partos, antecedentes familiares para câncer de mama, estado menstrual e índice de massa corporal, mostraram que a idade entre 61 e 88 anos associou-se com tumores de maior tamanho (Tabela 17). Quando se adotou como variáveis dependentes o comprometimento axilar pela

neoplasia e o grau de diferenciação histológica, nenhuma das variáveis preditoras se mostrou significativa.

TABELA 17

Regressão logística múltipla para tamanho do tumor

Variável	Coeficiente	Erro-padrão	P
<i>Idade₂*</i>	1,6030	0,7255	0,0271
<i>Constante (K)</i>	0,3239	0,7454	0,6639

*61 a 88 anos.

Discussão

5. Discussão

A obesidade tem sido associada a um pior prognóstico para mulheres tratadas de câncer de mama, de acordo com inúmeros estudos. As taxas de mortalidade e recorrência precoce da doença são maiores entre aquelas com peso corporal e/ou índice de massa corporal (IMC) elevados (DONEGAN et al., 1978; BOYD et al., 1981; TARTTER et al., 1981; GREENBERG et al., 1985; REEVES et al., 1996). Não está claro, entretanto, se esse pior resultado deve-se a um diagnóstico mais tardio, ou à progressão mais rápida do carcinoma mamário nas mulheres obesas.

O presente estudo procurou verificar se o diagnóstico do câncer de mama foi feito em uma etapa mais avançada da doença em mulheres com excesso de peso corporal. Os resultados obtidos não permitem afirmar que nessa população estudada o índice de massa corporal, assim como o peso corporal isolado, estejam associados com o estágio do câncer de mama ao diagnóstico. Verificou-se apenas que poderia haver uma tendência para aumento do tamanho do tumor primário em função do aumento do peso

corporal. Entretanto, quando se aplicou um teste estatístico para verificar tendência, o resultado não se mostrou significativo.

Outros autores encontraram resultados semelhantes, como, por exemplo SOHRABI et al. (1980) que, em uma amostra de 106 mulheres submetidas à mastectomia radical não encontraram associação entre tamanho do tumor ao diagnóstico e índice de massa corporal.

A análise de amostras populacionais maiores também não mostrou associação entre tamanho do tumor ao diagnóstico e os mais diversos indicadores de obesidade, tais como peso corporal isolado, IMC e superfície corporal. Os resultados publicados por DONEGAN et al., (1978) e HOWSON et al., (1986), que analisaram respectivamente 2.627 e 374 mulheres com câncer de mama, mostraram que o tamanho do tumor primário ao diagnóstico não se associou com diferenças no peso e IMC das portadoras.

Uma associação entre tamanho de tumor mamário ao diagnóstico e peso corporal foi também sugerida por VERREAULT et al., em 1989. Ao analisarem 656 portadoras de carcinoma infiltrativo da mama, os autores encontraram que havia aumento do tamanho do tumor ao diagnóstico à medida que o peso corporal aumentava. Porém, nenhum teste estatístico de significância foi apresentado para confirmar essa tendência.

Uma limitação possível do presente estudo diz respeito ao tamanho amostral. É bastante comum, em trabalhos de epidemiologia que analisam

doenças de baixa frequência populacional como o câncer de mama, que o tamanho da amostra não tenha suficiente poder estatístico para exibir diferenças de baixa magnitude. Tanto é assim que alternativas como estudos multicêntricos e metanálises são freqüentemente utilizados em oncologia, pois dificilmente um único centro consegue reunir o número de casos suficientes, usando critérios rigorosos de inclusão e exclusão, para realizar esses estudos.

A casuística necessária para atingir os objetivos do estudo atual foi calculada a partir dos dados do trabalho publicado por VERREAULT et al., (1989), que analisaram a associação entre o estadiamento do câncer de mama e indicadores de obesidade.

Uma outra questão que envolve os estudos em obesidade diz respeito ao fato de que essa entidade não é homogênea. Existem pelo menos dois padrões de distribuição de gordura na mulher. De um lado, o padrão chamado de "obesidade androgênica", onde a circunferência do abdômen predomina sobre a do quadril. De outro, a "obesidade ginecóide", onde existe o predomínio da circunferência do quadril. Esses dois tipos de distribuição de gordura diferem também em relação ao ambiente endócrino e risco para neoplasia. Na obesidade androgênica existe hiperestrogenismo, hiperandrogenismo, diminuição das globulinas transportadoras de hormônios esteróides e hiperinsulinemia, enquanto que na obesidade ginecóide essas alterações não estão presentes (KIRSCHNER et al., 1981).

No presente estudo, como na maioria dos outros que analisam a extensão do câncer de mama ao diagnóstico em função da obesidade, esses dois tipos de distribuição de gordura não são avaliados em separado. Esse fato poderia ser o responsável pela pouca magnitude das diferenças encontradas nos presentes resultados, como também nos dos outros pesquisadores.

No que concerne ao tamanho do tumor primário no momento do diagnóstico, os dados deste estudo, e também dos outros aqui apresentados, não são suficientes para concluir que as mulheres obesas tenham um retardo no diagnóstico do câncer mamário.

Ao se aplicar o teste de regressão logística múltipla, tendo como variáveis dependentes o tamanho do tumor, o comprometimento axilar pela neoplasia e o grau de diferenciação histológica e como variáveis preditoras as de controle e o índice de massa corporal, verificou-se que apenas a idade avançada (61 a 88 anos) esteve associada com o tamanho do tumor primário.

O segundo componente do estadiamento do carcinoma mamário é o grau de comprometimento axilar pela neoplasia. Considera-se que a presença de metástases linfonodais seja a variável de maior peso associada à sobrevida e ao intervalo livre de doença, das portadoras de câncer de mama (Breast Cancer Study Group, 1978). O estudo de BONADONNA et al., (1977), mostra que a taxa de recidiva do câncer de mama é significativamente maior entre pacientes com quatro ou mais linfonodos axilares comprometidos, do que entre aquelas com um até três linfonodos com metástase.

Os resultados do presente estudo mostraram que não existiu diferença no grau de comprometimento axilar entre mulheres obesas e não-obesas. Da mesma forma que ocorreu com o tamanho do tumor, nesse caso também cabem as ressalvas apresentadas anteriormente. Uma análise que levasse em consideração o tipo de distribuição de gordura poderia revelar diferenças não evidentes quando o grupo de estudo é tomado como homogêneo em relação a este quesito.

O estado menstrual também é um fator que modifica as associações entre obesidade e câncer de mama (HOWSON et al., 1986). Esse fato poderia explicar algumas discrepâncias em estudos anteriores que abordaram a influência da obesidade no estadiamento do câncer de mama e que não consideraram o estado menstrual das componentes da amostra (DONEGAN et al., 1978; SOHRABI et al., 1980; BOYD et al., 1981; TARTTER et al., 1981).

No presente estudo, a análise estratificada para pré e pós-menopausa mostrou que o índice de massa corporal não se associou com o grau de comprometimento axilar pela neoplasia, nem com o tamanho do tumor ao diagnóstico.

Uma maior frequência de linfonodos axilares comprometidos em mulheres obesas com câncer de mama foi sugerida por GREENBERG et al., em 1985. Analisando uma população de 582 mulheres, portanto, uma amostra que é o dobro da atual, os autores não foram capazes de concluir que as diferenças encontradas fossem significativas do ponto de vista estatístico.

Uma tendência de maior comprometimento axilar em função do peso corporal e IMC foi mostrada no estudo de VERREAULT et al., em 1989. Segundo esses autores, que avaliaram 656 mulheres com câncer de mama, a obesidade estaria associada com maior comprometimento axilar, principalmente nos casos onde o tumor fosse hormônio dependente, isto é, com receptores de estrógeno positivos.

Por outro lado, resultados que revelaram ausência de associação entre comprometimento axilar e indicadores de obesidade foram publicados por diversos autores, como, por exemplo, o estudo de HOWSON et al., (1986) que analisou 374 casos de câncer de mama primariamente operáveis e o extenso trabalho de DONEGAN et al., (1978) que analisou 2.627 mulheres submetidas à mastectomia radical. Da mesma forma, levando em consideração o número de linfonodos axilares comprometidos, BOYD et al., (1981) não encontraram qualquer associação desta variável com indicadores de obesidade.

Uma das funções do estadiamento do carcinoma mamário é prever a evolução da doença ao longo do tempo. Entretanto, outras variáveis podem influir no prognóstico. Entre elas, encontra-se o grau de diferenciação histológica dos tumores. A taxa de sobrevida e o intervalo livre de doença das portadoras de câncer de mama pouco diferenciado são significativamente menores do que aquelas com carcinoma mamário bem diferenciado (FISHER et al., 1980). Poucos são os estudos que procuram relacionar o grau histológico de diferenciação tumoral com variáveis antropométricas de mulheres portadoras

de câncer mamário. Neste trabalho os resultados mostraram que o grau de diferenciação histológica dos tumores não se associou com nenhuma das variáveis indicativas de obesidade. Resultados semelhantes a estes foram também publicados por VERREAULT et al., em 1989.

Neste ponto, cabe discutir a hipótese de que os tumores mamários em mulheres obesas teriam um comportamento mais agressivo do que em não-obesas (HOWSON et al., 1986). Se esta hipótese fosse verdadeira, seria de se esperar que o grau de comprometimento axilar de portadoras de tumores de mesmo tamanho fosse maior nas mulheres com excesso de peso, uma vez que segundo MITTRA & MacRAE (1991), as metástases em linfonodos axilares estão associadas basicamente ao tamanho do tumor primário.

Os resultados do presente estudo não confirmam essa hipótese, uma vez que não houve diferença no grau de comprometimento axilar entre mulheres obesas e não-obesas, com tumores do mesmo tamanho. Resultados semelhantes a este foram publicados por HOWSON et al., (1986), que avaliaram mulheres obesas e não-obesas com tumores mamários até 2cm de diâmetro e não encontraram diferença no número de linfonodos axilares comprometidos. Apesar desses resultados, acredita-se que o hiperestrogenismo das mulheres obesas esteja associado com disseminação mais rápida do carcinoma mamário nestas mulheres (KIRSCHNER et al., 1981). Neste caso, seria de se esperar que o efeito do estrógeno fosse mais evidente nas portadoras de tumores mamários hormônio-dependentes. Infelizmente, a maioria dos artigos publicados

não leva em consideração a associação entre o peso corporal e indicadores de prognóstico para câncer de mama, de acordo com a presença ou ausência de receptores de estrógeno no tumor primário.

Na amostra avaliada neste estudo, o número de casos onde os receptores de estrógeno foram dosados não foi suficiente para testar a influência dessa variável nos resultados.

Por outro lado, quando se leva em consideração a presença ou ausência de receptores de estrógeno no tumor primário, observa-se que os casos com receptor de estrógeno positivo apresentam-se com maior disseminação da doença ao diagnóstico em mulheres obesas, do que nas não-obesas. Esse fato pode refletir a ação de níveis estrogênicos elevados nas mulheres obesas, promovendo maior disseminação do câncer mamário naquelas cujos tumores sejam hormônio-dependentes. Essa assertiva foi investigada por VERREAULT et al., (1989) que mostraram que o número de linfonodos axilares comprometidos era maior nas mulheres com maior peso corporal e IMC, mesmo quando variáveis confundidoras como idade, tamanho do tumor e estado menstrual eram controladas. O único fator que afetou essa associação foi a presença, ou ausência, de receptores estrogênicos no tumor primário, de tal forma que essa associação era mais forte e regular nos casos com receptor de estrógeno positivo. Já nos casos com receptor de estrógeno negativo, a associação mostrava-se fraca e irregular. Como no presente estudo não se estratificou a amostra em tumores positivos e negativos para receptor de estrógeno, pode se

aumentar a possibilidade de que os resultados da análise do grau de disseminação da neoplasia em mulheres obesas e não-obesas com tumores de mesmo tamanho não tenham mostrado diferenças devido a este fato.

Os achados citados anteriormente contribuem para suportar a hipótese de que o excesso de peso corporal estaria associado a um pior prognóstico, principalmente, em portadoras de tumores mamários hormônio dependentes.

Na atualidade, considera-se que a distribuição de gordura corporal seja um fator mais importante que a obesidade isolada na incidência e prognóstico do câncer de mama (BALLARD-BARBASH, 1994).

A obesidade está associada com uma maior produção de estrona, tanto nas mulheres jovens quanto nas idosas. O nível de estrógeno se apresenta aumentado três a quatro vezes nas mulheres obesas em função da conversão extragonadal da androstenediona. Além disso, a obesidade parece modificar o metabolismo periférico do estradiol, resultando em um decréscimo na excreção do catecol-estrógeno, com conseqüente aumento do seu nível plasmático (EVANS et al., 1983).

A produção de testosterona não parece ser afetada pela obesidade, havendo, entretanto, diminuição no nível de globulina transportadora de hormônios sexuais. Dessa forma, tanto a taxa de estrógeno livre, quanto a de testosterona livre estariam aumentadas. Essas modificações contribuem para que o nível de estrógeno na mulher obesa seja maior que na não-obesa.

Acredita-se que o estrógeno seja um fator promotor de carcinogênese, atuando sobre o tecido mamário, promovendo hiperplasia e, posteriormente, neoplasia. (KIRSCHNER et al., 1981).

As modificações endócrinas não ocorrem uniformemente nas mulheres obesas. Dados da literatura sugerem que essas alterações são mais evidentes nas portadoras de obesidade "androgênica", ratificando a importância da distribuição de gordura corporal como a variável de maior peso envolvida na conexão obesidade - câncer de mama (ASHWELL, 1994; STOLL, 1994).

Alguns estudos caso-controle mostraram um aumento no risco para câncer de mama entre mulheres com obesidade "androgênica" (BALLARD-BARBASH et al., 1990; BERSTEIN, 1990). O mecanismo envolvido nesse aumento de risco é bastante complexo e está centrado em modificações endócrinas presentes nessas mulheres. Assim, acredita-se que na obesidade "androgênica" haveria um nível aumentado de andrógenos livres circulantes, bem como hiperinsulinemia e diminuição nos níveis da globulina transportadora de hormônios sexuais. Os andrógenos sofreriam processo de aromatização na gordura corporal e seriam transformados em estrógenos que, por sua vez, estariam mais disponíveis para se ligarem aos receptores hormonais nas células mamárias, devido ao nível diminuído das globulinas transportadoras de hormônios sexuais. Por outro lado, a hiperinsulinemia estaria associada com aumento dos níveis plasmáticos do fator *tipo 1*, de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (STOLL, 1994).

Dados da literatura sugerem que níveis elevados de andrógenos e estrógenos circulantes associados com hiperinsulinemia e excesso de IGF-1, acarretariam proliferação do tecido epitelial mamário. (SELLERS et al., 1992).

Do exposto acima depreende-se que as modificações endócrinas que ocorrem na obesidade "androgênica" agiriam como fator promotor de carcinogênese. Porém, nas mulheres obesas com distribuição de gordura do tipo feminino, isto é, com predomínio da circunferência do quadril, as modificações endócrinas citadas anteriormente não estariam presentes. (EVANS et al., 1983).

A comparação dos estudos que abordam a extensão do câncer de mama ao diagnóstico e obesidade torna-se difícil devido à falta de uniformidade dos critérios que definem quais são as mulheres obesas. Alguns autores usam o peso corporal acima de um valor aleatório, como marcador de obesidade (DONEGAN et al., 1978; BOYD et al., 1981; GREENBERG et al., 1985), enquanto outros utilizam o IMC proposto por Quetelet (HOWSON et al., 1986; VERREAULT et al., 1989).

Não existe uma recomendação clara quanto ao uso dos diferentes indicadores de obesidade. Entretanto, parece haver uma tendência cada vez mais evidente de que o IMC seja o indicador mais apropriado (ANJOS, 1992; W.H.O Technical Report Series, 1995). Nas análises do presente estudo utilizou-se tanto o peso corporal isolado, quanto o IMC.

Um cuidado que deve ser tomado quando se estudam variáveis antropométricas de uma população é a maneira de se obter esses dados. Quando peso e altura são obtidos através de entrevistas ou questionários, existe uma tendência clara de aumento do valor da altura de 3,5cm em média e, diminuição do peso em 2,4kg em média, acarretando com isso desvio importante no cálculo do IMC (STEWART et al., 1987). No presente estudo, diferentemente de outros, os dados de peso e altura foram obtidos através de medida direta, utilizando balança antropométrica.

Os resultados deste estudo não permitem afirmar que o diagnóstico de câncer de mama é mais tardio nas mulheres obesas. Entretanto a não-significância dos achados pode estar associada com a heterogeneidade da amostra, no que diz respeito à distribuição de gordura corporal como também ao poder estatístico da casuística.

Apesar do tamanho amostral deste estudo ser relativamente pequeno, está dentro do número de casos relatados na maioria das publicações. Quando se trabalha com doenças de baixa frequência e estritos critérios de seleção que validem os resultados, é difícil que um centro isolado obtenha um número grande de casos. A solução para esse problema é, idealmente, a realização de estudos multicêntricos, em que cada investigador siga estritamente o mesmo protocolo de pesquisa. Uma alternativa menos precisa, mas também válida, é a da metanálise, em que se reúnem os resultados de diversos estudos realizados

com critérios metodológicos apropriados, de tal forma que o número de casos obtidos confira alto poder estatístico à amostra.

Nesse sentido, pretende-se que o cuidado metodológico do presente estudo o habilite a ser utilizado como parte de futuras metanálises envolvendo a associação entre variáveis antropométricas e extensão do carcinoma de mama ao diagnóstico.

Todas as participantes deste estudo são oriundas de um mesmo hospital universitário, o que assegura uma padronização nos dados obtidos. A técnica cirúrgica utilizada no tratamento da neoplasia, bem como a análise histológica do tumor e dos linfonodos axilares, seguem critérios definidos e uniformes, acarretando, com isso, uma chance menor de ocorrência de desvios nos resultados.

É de suma importância concluir se o pior prognóstico do câncer de mama nas mulheres obesas deve-se a um diagnóstico mais tardio ou à contribuição da obesidade nos mecanismos que estimulam o crescimento tumoral. Dessa forma, deveria-se recomendar atenção especial às mulheres com maior peso nos programas de diagnóstico precoce.

Após o levantamento bibliográfico realizado, não se encontrou nenhum trabalho científico com mulheres brasileiras que relacione indicadores de obesidade e extensão do câncer de mama ao diagnóstico. Assim, o presente estudo tem a intenção de contribuir como um passo inicial para avaliar as

relações existentes entre o câncer de mama e indicadores de obesidade de uma amostra populacional que reflita a realidade das mulheres brasileiras.

A conexão obesidade - câncer de mama pode ser explorada abordando outros aspectos, como por exemplo, o tipo de distribuição de gordura corporal.

Outra área que requer pesquisas futuras é a nutrição, especialmente os tipos de desbalanço nutricional que levam à obesidade. Estudos prospectivos em nutrição, obesidade e câncer de mama podem permitir explorar a maneira como os constituintes da dieta, representados pelas gorduras, carboidratos e fibras, interagem com a obesidade e podem, eventualmente, influenciar o estágio do câncer de mama ao diagnóstico. Espera-se que o presente estudo possa contribuir para estimular que outros pesquisadores brasileiros continuem a explorar esta interação do peso corporal, tipo de obesidade e componentes da dieta, com a evolução de uma doença tão grave e prevalente como o câncer de mama.

Futuramente, pretende-se estudar também, para a mesma população deste estudo, as taxas de recidiva e mortalidade, analisando-se as possíveis associações entre essas variáveis e indicadores de obesidade.

Conclusões

6. Conclusões

1. Os resultados do presente estudo não confirmam a hipótese de associação do tamanho do tumor mamário ao diagnóstico com o peso e índice de massa corporal das mulheres que compõem esta amostra.
2. O grau de comprometimento axilar pela neoplasia não se associou com o peso e nem com o índice de massa corporal das mulheres.
3. Não houve qualquer associação entre o grau de diferenciação histológica dos tumores com o peso e nem com o índice de massa corporal das mulheres.
4. Em mulheres com tumores mamários entre dois e cinco centímetros de diâmetro, o número de linfonodos axilares comprometidos não se associou com o índice de massa corporal.

Summary

7. Summary

This cross sectional study was performed in order to verify the association of obesity to the most advanced tumors at diagnosis. This study analyzed 258 women with breast cancer, who underwent surgery at CAISM/UNICAMP from January 1994 to August 1996. Body weight and height were utilized to determine their body mass index (BMI). The association of weight and BMI with the size of the primary tumor, the number of axillary lymphonodi affected by the neoplasia, and the grade of histologic differentiation, was studied. In the mean while, the differences of the axillary lymphonodi involvement between obese and non-obese women with primary tumor measuring from two to five centimeters of diameter were evaluated. The Chi-square test was utilized for the statistical analysis, considering as significant the values of p lower than 0.05. The influence of the control variables (age, number of gestations, number of deliveries, family history of breast cancer, and menstrual status) was analyzed through the model of multiple logistic regression. The results of this study do not allow us to confirm that obese women present themselves at diagnosis with

breast tumors in a more advanced stage than the non-obese ones. In the same way, the neoplasia dissemination grade was not different between obese and non-obese women with tumors of the same size.

Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

A REPORT OF THE PRIMARY THERAPY OF BREAST CANCER STUDY

GROUP: Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy. **Cancer**, **42**: 2809-26, 1978.

ALVARENGA, M. - Anatomia Patológica. In: PINOTTI, J. A. - **Diagnóstico em mastologia**. 1.ed. São Paulo, Editora Manole, 1980. p.135-65.

ANJOS, L. A. - Índice de massa corporal como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. **Rev. Saúde Públ., S. Paulo**, **26**:431-6, 1992.

ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**. 3rd. New York, John Willey & Sons, 1974. 504p.

ASHWELL, M. - Obesity in men and women. **Int. J. Obesity**, **18(suppl 1)**:s1-s7, 1994.

BALLARD-BARBASH, R. ; SCHATZKIN, A ; CARTER, C. L. ; KANNEL, W.B. ; KREGER, B.E. ; D'AGOSTINO, R.B. ; SPLANSKY, G.L. ; ANDERSON, K.M. ; HELSEL, W.E. - Body fat distribution and breast cancer in the Framingham study. **J. Natl. Cancer Inst.**, **82**: 286-90, 1990.

- BALLARD-BARBASH, R. B.- Anthropometry and breast cancer. **Cancer**; **74(3suppl)**:1090-100, 1994.
- BASTARRACHEA, J.; HORTOBAGUI, G. N.; SMITH, T. L.; KAU, S. W. C.; BUZDAR, A. U.- Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Ann. Intern. Med.**, **120**:18-25, 1994.
- BERSTEIN, L. M. - Increased risk of breast cancer women with central obesity: additional considerations. **J. Natl. Cancer Inst.**, **82**: 1943-44, 1990.
- BLOOM, H. J. G. & RICHARDSON, W. W. - Histological grading and prognosis in breast cancer. **Br. J. Cancer**, **11**: 359-377; 1957.
- BONADONNA, G. ; ROSSI, A ; VALAGUSSA, P. ; BANFI, A ; VERONESI, U. - The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes: updated analysis on the disease - free interval, site of relapse and drug tolerance. **Cancer**, **39**: 2904-15, 1977.
- BOYD, N.F. ; CAMPBELL, J. E. ; GERMANSOS, T.; THOMPSON, D.B.; SUTHERLAND, D.J.; MEAKIN, J.W. - Body weight and prognoses in breast cancer. **J.N.C.I.**, **67**:785-9, 1981.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estatísticas de mortalidade: Brasil, 1987**. Brasília, Ministério da Saúde, 1992.
- BRITTO, A. V. - Epidemiologia descritiva do câncer de mama. In: FARIA, S. L.; SILVA LEME, L. H.; OLIVEIRA Fº, J. A. - **Câncer da mama - diagnóstico e tratamento**. 1 ed. Rio de Janeiro, Medsi Editora Médica e Científica, 1994. p.1-8.

BYERS, T.- Nutritional risk factors for breast cancer. **Cancer**; **74(1 suppl)**:288-95, 1994.

DECLARACION DE HELSINKI - **Bol Of Sanit Panam**, **108**, 1990.

DONEGAN, W. L. ; HARTZ, A. J. ; RIMM, A. A. - The association of body weight with recurrent cancer of the breast. **Cancer**, **41**: 1590-1594, 1978.

EVANS, D. J. ; HOFFMANN, R. G. ; KALKHOFF, R. . ; KISSEBAH, A. H. - Relationship of androgenic activity to body fat topagrafy, fat cell morphology and metabolic aberrations in pre-menopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **7**: 304-9, 1983.

FISHER, E. R. ; REAMOND, C. ; FISHER, B. - Histologic grading of breast cancer. **Pathol. Ann.** , **15**: 239-252, 1980.

FLEISS, J. L. - **Statistical methods for rates and proportions**. 2nd New York, John Wiley & Sons, 1981. p.143-6.

GREENBERG, E.R. ; VESSEY, M.P. ; McPHERSON, K. ; DOLL, R. ; YEATES, D. - Body size and survival in pre-menopausal breast cancer. **Br. J. Cancer**, **51**: 691-7, 1985.

HOLMBERG, L. ; OHLANDER, E. ; BYERS, T. ; ZACK, M.; WOLK, A; BERGSTRÖM, R.; BERGKVIST, L.; THURFJELL, E.; BRUCE, A.; ADAMI, H-O. - Dieta e risco de câncer de mama: resultados de um estudo caso-controle de base populacional na Suécia (trad.). **JAMA/GO**, **4**:2028-42, 1996.

- HOWSON, C.P. ; KINNE, D. ; WYNDER, E. L. - Body weight, serum cholesterol, and stage of primary breast cancer. **Cancer**, **58**: 2372-81, 1986.
- JAIN, M. & MILLER, A. B.- Pre-morbid body size and the prognosis of women with breast cancer. **Int. J. Cancer**; **59**:363-8, 1994.
- KATOH, A.; WATZLAF, V. J. M. ; D'AMICO, F.- An examination of obesity and breast cancer survival in post-menopausal women. **Br. J. Cancer**; **70**:928-33, 1994.
- KIRSCHNER, M. A. ; ERTEL, N. ; SCHNEIDER, G. - Obesity hormones, and cancer. **Cancer Research**, **41**: 3711-7, 1981.
- MANT, D. & VESSEY, M. P. - Epidemiología del cáncer de mama. In: BLAND, K. & COPELAND III, E. M. - **La Mama - manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas**. 1 ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1993. p. 309-19.
- MILLER, A. B. & BULBROOK, R. D. - UICC Multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. **Int. J. Cancer**, **37**:173-7, 1986.
- MITTRA, I. & MAC RAE, K. D. - A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology?. **Eur J Cancer**, **27**:1574-83, 1991.
- MORRISON, A. S. ; BRISSON, J. ; KHALID, N. - Breast cancer incidence and mortality in the breast cancer demonstration project. **J. Natl. Cancer Inst.**, **80**:1540-7, 1987.

- NEWMAN, S. C. ; MILLER, A. B. ; HOWE, G. R. - A study of effect of weight and dietary fat on breast cancer survival time. **Am. J. Epidemiol.**, **123**:767-74, 1986.
- REEVES, M. J. ; NEWCOMB, P. A. ; REMINGTON, P. L.; MARCUS, P.M.; MacKENZIE, W.R. - Body mass and breast cancer. Relationship between method of detection and stage of disease. **Cancer**, **77**:301-7, 1996.
- SCHAPIRA, D. V. ; CLARK, R. A. ; WOLFF, P. A. ; JARRET, A. R.; KUMAR, N.B.; AZIZ, N.M. - Visceral obesity and breast cancer risk. **Cancer**; **74**:632-9, 1994.
- SELLERS, T. A. ; KUSHI, L. H. ; POTTER, J. D.; KAYE, S.A; NELSON, C.L.; McGOVERN, P.G.; FOLSOM, A.R. - Effect of family history, body fat distribution and reproductive factors on the risk of post-menopausal breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, **326**:1323-9, 1992 .
- SOHRABI, A. ; SANDOZ, J. ; SPRATT, J. S. ; POLK, H. C. - Recurrence of breast cancer: obesity, tumor size and axillary node metastases. **JAMA**, **244**:264-5, 1980.
- STEWART, A. W. ; JACKSON, R. T. ; FORD, M. A.; BEAGLEHOLE, R. - Underestimation of relative weight by use of self-reported height and weight. **Am. J. Epidemiol.**, **125**:122-6, 1987.
- STOLL, B. A.- Breast cancer: the obesity connection. **Br. J. Cancer**; **69**:799-801, 1994.
- SUISSA, S. ; POLLAK, M. ; SPITZER, W. ; MARGOLESE, R. - Body size and breast cancer prognoses: a statistical explanation of the discrepancies. **Cancer Res.**, **49**: 3113-6, 1989.

TARTTER, P. I. ; PAPATESTAS, A. E. ; IOANNOVICH, J.; MULVIHILL, M.N.;
LESMICHK, G.; AUFSES, A.H. - Cholesterol and obesity as prognostic
factors in breast cancer. **Cancer**, **47**: 2222-7, 1981.

TONKELAAR, I; SEIDELL, J. C.; COLLETE, M. J. A.; DE WAARD, F.- A
prospective study on obesity and subcutaneous fat patterning in relation
to breast cancer in post-menopausal women participating in the DOM
project. **Br. J. Cancer**, **69**: 352-7, 1994.

TÖRNBERG, S. A. & CARSTENSEN, J. M.- Relationship between Quetelet's
index and cancer of breast and female genital tract in 47000 women
followed for 25 years. **Br. J. Cancer**, **69**:358-61, 1994.

UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER - **TNM Classificação dos
Tumores Malignos**. 4. Ed. Brasília, Centro de Documentação do
Ministério da Saúde, 1989. p.93-9

WORLD HEALTH ORGANIZATION - World health statistics annual, **Geneve**,
WHO, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Physical status: the use and interpretation
of antropometry. **Geneve, WHO**, 1995.

VERREAULT , R. ; BRISSON,J.;DESCHENES,L.;NAUD,F.- Body weight and
prognostic indicators in breast cancer. **Am. J. Epidemiol.** ,**129**:260-8,
1989.

Bibliografia de Normatizações

9. Bibliografia de Normatizações

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.

BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.

Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/

PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

Amexos

ANEXO 1

FICHA PARA COLETA DE DADOS.

N []

1. Dados da Paciente:

1.1 Idade: [] anos

1.2 Número de gestações: []

1.3 Número de partos: []

1.4 Número de abortos: []

2. Antecedentes da paciente:

2.1 Idade da menarca: [] anos

2.2 Estado menopausal: [1] pré menopausa [2] pós-menopausa

2.3 Antecedentes familiares para câncer de mama: [1] sim [2] não

3. Dados antropométricos:

3.1 Peso: [] kg

3.2 Altura: [], [] m

3.3 Índice de massa corporal: [] kg/m²

4. Dados sobre a neoplasia:

4.1 Diagnóstico histológico:

[1] Ductal infiltrativo [2] Lobular infiltrativo

4.2 Tamanho do tumor: []cm

**4.3 Linfonodos axilares comprometidos: [1] sim [2] não
passe.4**

4.4 Número de linfonodos acometidos: []

4.5 Grau de diferenciação tumoral: [1] bem diferenciado

[2] moderadamente diferenciado

[3] pouco diferenciado

ANEXO 2

Distribuição porcentual das mulheres de acordo com o estado menstrual, segundo peso corporal.

Estado menstrual	Peso (kg)				
	< 57	$57 \leq p \leq 65$	$65 < p \leq 74$	> 74	
pré-menopausa	24	30	26	20	
pós-menopausa	29	22	23	26	
Total (n)	(67)	(63)	(61)	(59)	(250)*

$X^2 = 3,101$ $p = 0,376$

(n) = 250

*Dados não disponíveis para 8 casos.

ANEXO 3

Distribuição porcentual das mulheres quanto à idade, segundo peso corporal.

Idade (anos)	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
24 - 40	26	35	15	24	
41 - 60	23	24	27	26	
61 - 88	31	22	22	25	
Total (n)	(68)	(65)	(62)	(63)	(258)

$\chi^2 = 5,167$ $p = 0,523$
(n) = 258

ANEXO 4

Distribuição porcentual das mulheres quanto ao número de gestações, segundo peso corporal.

Número de gestações	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
nuligestas	44	9	18	29	
1 - 3	19	33	27	21	
mais de 3	27	23	23	27	
Total (n)	(68)	(65)	(62)	(63)	(258)

$\chi^2 = 18,682$ $p = 0,005$
(n) = 258

ANEXO 5

Distribuição porcentual das mulheres quanto à
paridade, segundo peso corporal.

Paridade	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
nulíparas	42	12	19	27	
1 - 3	19	29	31	21	
mais de 3	30	26	14	30	
Total (n)	(68)	(65)	(62)	(63)	(258)

$\chi^2 = 19,159$ $p = 0,004$
(n) = 258

ANEXO 6

Distribuição porcentual das mulheres quanto aos antecedentes familiares para câncer de mama, segundo peso corporal.

Antecedentes familiares para ca de mama	Peso (kg)				
	< 57	57 ≤ p ≤ 65	65 < p ≤ 74	> 74	
sim	16	19	32	33	
não	28	26	23	23	
Total (n)	(68)	(64)	(61)	(63)	(256)*

$\chi^2 = 3,785$ $p = 0,286$

(n) = 256

*Dados não disponíveis para 2 casos.